

K. KOVÁCS

D 5273

DIE ROLLE DES HYPOTHALAMUS-
ADENOHYPOPHYSEN-SYSTEMS
IM WASSERHAUSHALT



STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

EDIT UNIVERSITAS SCIENTIARUM MEDICINAE
SZEGEDINENSIS

REDIGIT AUXILIO CONSILII SCIENTIAS PROMOVENDAS DELECTI
MIHÁLY FÖLDI

TOMUS 3.

DIE ROLLE DES HYPOTHALAMUS-
ADENOHYPOPHYSEN-SYSTEMS
IM WASSERHAUSHALT

VON

K. KOVÁCS

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK SZEGED, UNGARN



SZEGED

1963

DIE ROLLE DES HYPOTHALAMUS- ADENOHYPOPHYSEN- SYSTEMS IM WASSERHAUSHALT

VON
K. KOVÁCS



SZEGED
1963

SZTE Egyetemi Könyvtár



J000620001



D 5873

© SZEGEDI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
Printed in Hungary

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

I. Teil

Adenohypophyse und Wasserhaushalt. Wasserstoffwechseluntersuchungen an hypophysektomierten, sowie über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten

1. Geschichtliche Übersicht	9
2. Wasserstoffwechseluntersuchungen an hypophysektomierten, sowie über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten. — Die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese	15
3. Die Salzentleerung hypophysektomierter, sowie über eine transplantierte Adenohypophyse verfügender Ratten	21
4. Die Histomorphologie der transplantierten Adenohypophyse	26
5. Die Funktion der transplantierten Adenohypophyse	39

II. Teil

Über den Mechanismus der im Anschluss an die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese

1. Wasserkonsumption	82
2. Magenentleerung und intestinale Wasserresorption	88
3. Serum-Elektrolyte	93
4. Serum-Gesamteiweiss und Eiweissfraktionen	96
5. Stoffwechseluntersuchungen	99
6. Blutdruck	102
7. Minutenvolumen, kreisende Blutmenge, Plasmavolumen	104
8. Glomeruläre Filtration	105
9. Aldosteron	107
10. Antidiuretisches Hormon	109
11. Nieren-Atrophie	118
12. Histologische und histochemische Veränderungen in der Niere	121

III. Teil

Die hormonalen Beziehungen der im Anschluss an die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese

1. Somatotrophes Hormon	138
2. Insulin	139
3. Glukagon	141
4. Oestrogenes Hormon	145
5. Progesteron	147
6. Testosteron	148
7. Gonadotrophe Hormone	150
8. Schilddrüsenhormon	150
9. Thyreotropes Hormon	155
10. Parathormon	156
11. Nebennierenrindenhormone	157
12. ACTH	167
13. Nebennierenmarkhormone	168
14. Thymus	169
15. Corpus pineale	170
16. MSH	171
17. Oxytocin	171
18. Das „diuretische Hormon“ der Adenohypophyse	174

IV. Teil

Die Wirkung einiger Diuretika bei hypophysektomierten Ratten

1. Novurit	177
2. Aethanol	179
3. Spironolakton	180
4. Xanthin-Derivate (Coffein, Diaphyllin)	183
5. Acetazolamid (Fonurit)	187
6. Chlorothiazid	191
7. Diuretika und Cortison	196

V. Teil

Schlussfolgerungen	201
Conclusions	205
Schrifttum	209

Meinen hochgeschätzten Lehrern:

*A. Gellért, B. Korpássy, A. Kálló,
G. Hetényi, M. Julesz und H. L. Sheehan*

in dankbarer Verehrung gewidmet

EINLEITUNG

„La fixité de milieu interieur est la condition de la vie libre.“ Mehr als hundert Jahre sind seit dieser grundlegenden Feststellung CLAUDE BERNARDS, des hervorragenden französischen Physiologen, vergangen und heute können wir schon mit Recht behaupten, dass die Forschungen der letzten Jahrzehnte seine Auffassung voll und ganz bestätigt haben. Heute ist es schon offensichtlich, dass der Organismus eine Einheit mit der Umgebung bildet, auf Reize der Aussenwelt reagiert, sich den veränderten Verhältnissen anzupassen vermag und über zahlreiche neurale bzw. humorale Regulationsmechanismen verfügt, die eine Sicherung der „Stabilität des inneren Milieus“ bezwecken.

In der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes, in der Regulierung der Homeostase des Organismus, kommt dem Zwischenhirn-Hypophysen-System eine entscheidende Rolle zu. Seine Bedeutung ist durch zahlreiche experimentelle Befunde und klinische Beobachtungen erwiesen. Seine Funktion ist eine überaus mannigfaltige; es ist kaum ein Stoffwechselprozess bekannt, in dessen Steuerung es nicht mittelbar oder unmittelbar teilnimmt, und dennoch ist dieses System auch heute noch in verschiedener Hinsicht als „Terra incognita“ zu betrachten, da seine Rolle in den Lebensvorgängen keineswegs geklärt ist. Es steht wohl ausser Zweifel, dass zwischen Hypothalamus und Hypophyse enge anatomische und funktionelle Beziehungen bestehen, es kann daher mit vollem Recht von einem hypothalamo-hypophysären System gesprochen werden, was aber die genaueren Einzelheiten anbetrifft, sind wir nur auf Vermutungen angewiesen. Die eingehende morphologische Erforschung des Systems ist noch nicht völlig abgeschlossen und es liessen sich viele Probleme anführen, deren Lösung noch eine Aufgabe der Zukunft ist.

Wir selbst haben uns mit dem Hypothalamus-Hypophysen-System seit dem Jahre 1946 beschäftigt. Unsere ersten Untersuchungen bezogen sich auf die im Hypothalamus, im Stiel und in der Hypophyse mikroskopisch deutlich wahrnehmbare Kolloidsubstanz. Anfangs suchten wir den Produktionsort, die histochemischen Eigenschaften, die vermutete Wanderung und die Rolle dieses kolloidartigen Materials in den Lebensvorgängen zu ermitteln und trachteten später in Erfahrung zu bringen, ob irgendein Zusammenhang zwischen dem Funktionszustand und der Struktur des Hypothalamus-Hypophysensystems nachweisbar ist. Die Versuche deuteten in die Richtung des Wasserhaushaltes.

Im Laufe der Untersuchungen bzgl. des Mechanismus der Sekretion des anti-diuretischen Hormons bzw. der Regulation der Hormonmobilisation trat die Rolle der Adenohypophyse im Wasserhaushalt immer mehr in den Vordergrund. Es stellte sich heraus, dass die den Wasserhaushalt beeinflussenden Impulse nicht nur in der Freisetzung des anti-diuretischen Hormons, sondern auch in der Adenohypophyse bedeutende Veränderungen hervorrufen. So wiesen wir nach, dass bei intensivem

Dursten, bzw. nach Anwendung oraler Wasser- und Salzbelastung in der Adenohypophyse cytomorphologische Abweichungen zustande kommen, die auf eine Veränderung der Funktion der Drüsenzellen hindeuten (781, 782, 796). Wir stellten fest, dass die Hämokonzentration auch in der geweblichen Struktur der Nebennierenrinde ausgesprochene Verschiebungen verursacht und in zahlreichen Versuchen sahen wir, in wie weitgehendem Masse die Steroide der Nebennierenrinde des Wasserhaushalt des Organismus beeinflussen.

Über den wichtigen Einfluss der Adenohypophyse auf den Wasserhaushalt sind in den letzten Jahren auch in der Literatur zahlreiche Angaben erschienen. Es wurden zahlreiche Mitteilungen veröffentlicht, die erkennen liessen, dass es verfehlt wäre, die Neurohypophyse und die Adenohypophyse als isolierte Hormonsysteme auffassen zu wollen, da sie ihre Funktionen wechselseitig beeinflussen können bzw. modifizieren. Die sogenannten Hinterlappenhormone können auch in der Mobilisation der Hormone der Adenohypophyse beteiligt sein und die Hormone des Vorderlappens wiederum können — unter Zwischenschaltung der peripherischen endokrinen Drüsen — in der Erzeugung und Freisetzung des antidiuretischen Hormons Veränderungen hervorrufen. Hinsichtlich des Wasserstoffwechsels hat sich hauptsächlich der Standpunkt herausgebildet, dass zwischen Hypophysenvorder- und Hypophysenhinterlappen ein Antagonismus anzunehmen sei: während nämlich das antidiuretische Hormon in den Epithelzellen der Nierentubuli die Wasserresorption steigert und so eine Konzentrierung und quantitative Verringerung des Urins bewirkt, verfügt die Adenohypophyse über „diuretische“ Fähigkeiten. Die nähere Natur der „diuretischen Funktion“ aber ist noch völlig ungeklärt. Zweifellos bedeuten die Entwicklung der Hormonchemie und der endokrinen Pharmakologie, sowie die Anwendung der neuen Methoden auch auf diesem Forschungsgebiet einen mächtigen Fortschritt, trotzdem kann aber nichts darüber hinwegtäuschen, dass wir von einer wahren Lösung der Probleme noch weit entfernt sind. Sicher ist jedenfalls, dass das Hypothalamus-Hypophysensystem in der Regulierung des Wasserhaushaltes des Organismus eine sehr bedeutungsvolle, vielseitige und überaus komplizierte Rolle erfüllt und in der Sicherung der Homeostase des Wasserhaushaltes nicht nur die sogenannten Hinterlappenhormone, sondern auch die Adenohypophyse eine wichtige Rolle zu erfüllen hat.

Auf Grund der obigen Überlegungen haben wir in den vergangenen Jahren den Einfluss der Adenohypophyse auf den Wasserhaushalt studiert und wollen in der vorliegenden Arbeit über die teils schon mitgeteilten (267, 300–304, 777, 786, 788–794, 799–802), teils noch unveröffentlichten Ergebnisse dieser Untersuchungen berichten. In der Hauptsache geben wir unsere eigenen Versuche bekannt, doch werden auch die wesentlich erscheinenden Angaben der Fachliteratur bzgl. dieses Problemenkreises erörtert. Die Zusammenhänge zwischen Adenohypophyse und Wasserhaushalt sind überaus mannigfaltige, und auch die Literatur dieser Frage ist heute schon sozusagen unüberschaubar, wodurch das Bestreben nach Vollständigkeit schon von vornherein unmöglich erscheint. Wir werden daher zahlreiche Fragen völlig unberücksichtigt lassen und mehrere wesentliche Probleme nur eben streifen können. Wo es möglich ist, wollen wir auch eine Stellungnahme versuchen, wenn auch der Zeitpunkt für eine Synthese noch nicht gekommen scheint.

Die Monographie besteht aus fünf Teilen. In dem ersten wird nach einer kurzen Literaturübersicht die Frage erörtert, welche Änderungen der Wasserhaushalt von Ratten nach der Entfernung der Hypophyse erfährt und, da in der Regulation der Adenohypophysenfunktion auch die unmittelbare hypothalamische Verbindung von grosser Bedeutung ist, werden wir uns auch mit der Frage des Wasserhaushaltes von

Ratten mit transplantierten, d. h. ihrer direkten hypothalamischen Verbindungen sicher beraubten Adenohypophysen befassen. Hierbei werden die morphologischen Beobachtungen betreffs der transplantierten Adenohypophyse, sowie jene Untersuchungen besprochen, welche wir zur Klarstellung der funktionellen Kapazität der transplantierten Drüse angestellt haben.

Der zweite Teil sucht eine Erklärung für das Zustandekommen der Störung im Wasserhaushalt nach vorangegangener Hypophysektomie zu geben und fasst die Ergebnisse der zur Klarstellung des Pathomechanismus angestellten experimentellen Untersuchungen zusammen.

Im dritten und vierten Teil werden jene Beobachtungen hinsichtlich des Wasserhaushaltes besprochen, die wir an hypophysektomierten Ratten nach Verabreichung verschiedener Hormone bzw. Diuretika gesammelt haben.

Der fünfte Teil schliesslich enthält die wichtigeren Schlussfolgerungen der Monographie.

Für die jahrelange finanzielle Unterstützung der Versuche möchte ich der Ungarischen Akademie der Wissenschaften auch an dieser Stelle meinen Dank entbieten. Aufrichtigen Dank schulde ich den Herren Professoren G. HETÉNYI, M. JULESZ, B. KÖRPÁSSY und H. L. SHEEHAN, die mir mit ihrem Interesse, ihrer Ermunterung und Kritik stets in jeder Hinsicht behilflich waren, die Durchführung der Untersuchungen ermöglicht und sich nicht selten auch persönlich an der Lösung der wissenschaftlichen Probleme beteiligt haben. Spezieller Dank gebührt meinen Mitarbeitern: im besonderen Dr. MARGIT, A. DÁVID, sowie Dr. I. W. HORVÁTH, Dr. F. A. LÁSZLÓ, E. HORVÁTH, Frau J. SUTÁK, O. JENŐFI und S. BERTÉNYI, ohne deren aufopfernde Arbeit und keine Mühe scheuende Hilfe diese Monographie nie hätte fertiggestellt werden können. Der Medizinischen Universität Szeged, der Wissenschaftlichen Kommission der Medizinischen Universität Szeged und Herrn Prof. Dr. M. FÖLDI, dem Chefredakteur der „Studia Medica Szegedinensia“ danke ich für die Ermöglichung der Herausgabe meiner Monographie. Frau K. HERRLER bin ich für die Übersetzung des Textes und Herrn Bibliothekar Gy. PÁLFY für seine Bemühungen im Interesse der einwandfreien Drucklegung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Für die vorzügliche Ausgestaltung meiner Monographie möchte ich der Druckerei „Szegedi Nyomda Vállalat“ herzlich danken.

I. TEIL

ADENOHYPOPHYSE UND WASSERHAUSHALT WASSERSTOFFWECHSEL—UNTERSUCHUNGEN AN HYPOPHYSEKТОMIERTEN, SOWIE ÜBER EINE TRANSPLANTIERTE ADENOHYPOPHYSE VERFÜGENDEN RATTEN



1. Geschichtliche Übersicht

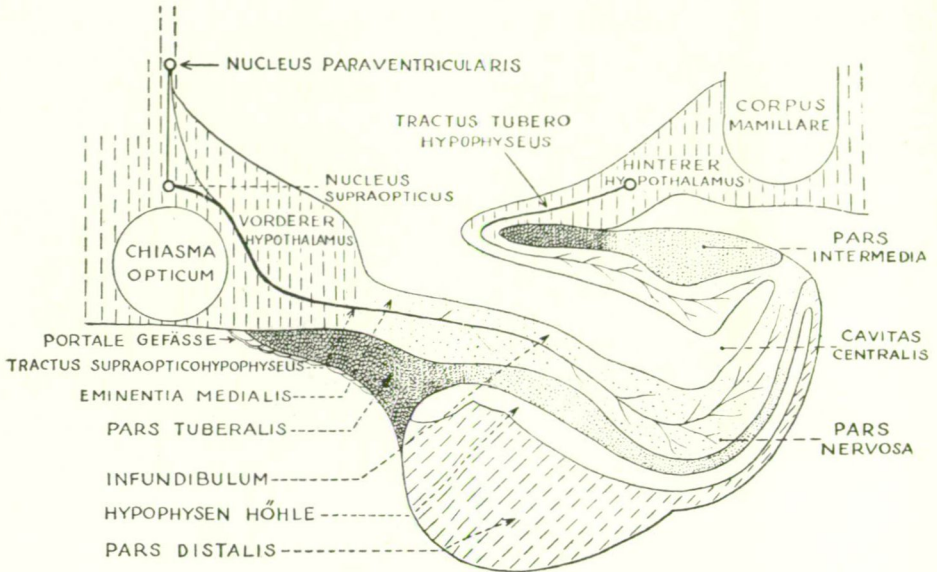
Die Erkennung der Zusammenhänge hinsichtlich des hypothalamo-hypophysären Systems ist ziemlich neuen Datums und eigentlich das Ergebnis der Beobachtungen der letzten 60 Jahre. Vor hundert Jahren lagen exakte Kenntnisse über das Zwischenhirn-Hypophysensystem sozusagen noch nicht vor. Die ersten einschlägigen Angaben stammen aus dem Jahre 1682: Thomas WILLIS (1437) war der erste, der einen Unterschied zwischen Diabetes insipidus und Diabetes mellitus machte. Zu ähnlichen Schlüssen gelangte auch FRANK (454) im Jahre 1794, als er feststellte, dass der Diabetes insipidus eine chronisch verlaufende Krankheit, nicht aber eine primäre Erkrankung der Nieren ist. Der Urin enthält keinen Zucker, und das Krankheitsbild ist durch Polyurie und Polydipsie gekennzeichnet. In der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts gelangten dann mehrere Diabetes insipidus-Fälle zur Veröffentlichung. Alle Beobachtungen zeigten, dass dieses Krankheitsbild in Verbindung mit Erkrankungen der Hypothalamus-Hypophysengegend zustande kommt (428, 433, 443, 453, 473, 577, 702, 705, 810, 1183, 1470). So wurde seine Entwicklung im Anschluss an Traumen des Schädels (719) und syphilitische Meningitiden der Gehirnbasis (1053) beobachtet und über das gemeinsame Vorkommen mit bitemporaler Hemianopsie berichtet (816). Nach den vereinzelt kasuistischen Mitteilungen war es dann das Verdienst ERDHEIMS (398), an Hand einer systematischen pathomorphologischen Analyse auf die Bedeutung der Hypophyse aufmerksam gemacht zu haben, indem er nachwies, dass Diabetes insipidus im Falle organischer Läsionen der Neurohypophyse zustande kommt.

Neben den am Menschen gemachten klinischen und pathologischen Beobachtungen häuften sich dann auch die tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse. Claude BERNARD (92) beobachtete als erster (1849), dass Einstich in die Basis der vierten Gehirnkammer Glykosurie bzw. Polyurie verursacht (Zuckerstich). Ein Teil der Einstiche bewirkte nur Polyurie ohne Glykosurie. ECKHARD (360) rief durch Verletzung der Pons und des Cerebellums bei Tieren Polyurie hervor. Ausser den Zerstümmerungsversuchen wurden alsbald auch die histologischen Grundlagen der neuralen Zusammenhänge zwischen Hypothalamus und Neurohypophyse erkannt (192), (Die Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse veranschaulicht Abbildung 1), und schliesslich konnte mit Hilfe experimenteller Eingriffe in der Hypothalamus-Hypophysenregion auch ein mit Polyurie und Polydipsie einhergehendes, typisches Diabetes insipidusartiges Syndrom ausgelöst werden (45, 70, 108, 201, 202, 431, 552, 660, 915, 1078, 1138, 1249).

Die andere experimentelle Richtung, die auf die Zusammenhänge zwischen Wasserhaushalt und hypothalamo-hypophysärem System hindeutet, war die pharmakologische Untersuchung der verschiedenen Hypophysenextrakte. OLIVER und SCHÄFER

(1050) isolierten im Jahre 1895 einen Extrakt aus der Hypophyse, der über eine blutdruckerhöhende Wirkung verfügte. HOWELL (663) wies schon 1898 nach, dass der wirksame Stoff nicht aus der Adenohypophyse, sondern aus der Neurohypophyse stammt. Als bald wurde auch festgestellt, dass sich aus dem hinteren Hypophysenan-

Abbildung 1.



teil ein diuretischer Wirkstoff gewinnen lässt (913, 1210), und dies war der erste Befund, der einen unmittelbaren Beweis für das Bestehen von Zusammenhängen zwischen Wasserhaushalt und Hypophyse lieferte. Obwohl wir heute schon wissen, dass diese Beobachtung nicht ganz stichhaltig war, hat sie sich doch als sehr wichtig erwiesen, da sie die Aufmerksamkeit in diese Richtung lenkte und zu zahlreichen neuen Untersuchungen Anlass gab. Die irrtümliche Schlussfolgerung hinsichtlich der diuretischen Wirkung ergab sich daraus (1006, 1285), dass die Diurese-Versuche an narkotisierten Tieren vorgenommen wurden. Infolge der Narkose wird auf Grund hämodynamischer Ursachen die die Nieren durchströmende Blutmenge geringer — es kommt zur Oligurie. Wird nun ein Pressorsubstanz enthaltender Neurohypophysenextrakt verabreicht, so erfährt infolge der Blutdruckerhöhung die glomeruläre Filtration eine erhebliche Steigerung, wodurch es zu einer scheinbaren Diurese kommt. Diese „Diurese“ ist somit nicht das Ergebnis des in dem Extrakt befindlichen, vermutlich die Harnausscheidung steigernden Wirkstoffes, sondern das der Normalisierung des renalen Kreislaufes.

Mehr als zehn Jahre waren seit diesen in eine falsche Richtung weisenden Untersuchungen vergangen, als 1913 Von den VELDEN (1381) — und unabhängig von ihm auch FARINI (409) — mitteilte, dass die Neurohypophysenextrakte über einen antidiuretischen Effekt verfügen. Nach diesen bahnbrechenden Versuchen setzten hunderte von neuen Untersuchungen ein, die — wenigstens zum Teil — eine Klärung der Pharmakologie, der Chemie und der Erzeugungsverhältnisse der Neurohypophy-

senhormone brachten. Obzwar diese Untersuchungen auch heute noch nicht als abgeschlossen gelten können, haben die Forschungen doch dazu geführt, dass die wichtige Rolle der Hinterlappenhormone im Wasserhaushalt des Organismus mehr oder minder erkannt wurde.

Auf die Funktion der Adenohypophyse im Wasserstoffwechsel wurde man erst ziemlich spät aufmerksam. Die ersten Angaben stammen von CROWE und Mitarbeitern (265, 266), die schon 1909 bzw. 1910 die Möglichkeit erwogen, dass die Adenohypophyse eine diuretisch wirksame Substanz enthalte. Sie fanden, dass bei totalhypophysektomierten Tieren ein Diabetes insipidus nicht zur Entstehung gelangt; wird aber den Versuchstieren Adenohypophysengewebe transplantiert, so kommt es zur Entwicklung des Syndroms. Diese Autoren stellten auch fest, dass nach Entfernung des transplantierten Adenohypophysenteiles der Diabetes insipidus sich wieder zurückentwickelt. Hinsichtlich der Erkennung des Zusammenhanges zwischen Adenohypophyse und Wasserhaushalt waren die 1918 von HANN (586) mitgeteilten Untersuchungen von grosser Bedeutung. Diese Autorin kam auf Grund ihrer sorgfältigen klinischen und pathologischen Beobachtungen an Diabetes insipidus-Kranken zu der Erkenntnis, dass das Syndrom im Falle neurohypophysealer Krankheitsprozesse nur dann zur Entwicklung gelangt, wenn die Adenohypophyse intakt oder zumindest nicht wesentlich geschädigt ist; Läsion der Pars distalis hat nämlich Regression des Diabetes insipidus zur Folge. Von HANN fasste ihren Standpunkt folgendermassen zusammen: „Hypophysenerkrankungen rufen nur dann Diabetes (insipidus) hervor, wenn der Hinterlappen aus irgendwelchem Grunde, sei es durch einen Tumor, sei es durch entzündliche Prozesse, zerstört oder sehr geschädigt wird, der Vorderlappen aber intakt, oder zumindest genügend funktionstüchtig bleibt“.

Die Konzeption von HANN (586) wurde durch die experimentellen Untersuchungen bzw. klinischen Beobachtungen anderer Autoren bald bestätigt. So wies LESCHKE (850) schon im Jahre 1919 an seinem Krankengut nach, dass bei totaler Destruktion der Hypophyse infolge irgendeines organischen Krankheitsprozesses Diabetes insipidus nicht zur Entstehung gelangt. Zu ähnlichen Konklusionen kam man auch an Hand von Tierversuchen. Es stellte sich heraus, dass totale Hypophysektomie keine dauernde Polyurie verursacht (177, 200, 420, 509, 842, 903, 1064, 1139). Die Bedeutung der Adenohypophyse im Wasserhaushalt wird überzeugend durch die Versuche von KELLER und Mitarbeitern (727) erwiesen, die fanden, dass der durch umschriebene Läsion des Hypothalamus hervorgerufene Diabetes insipidus sich nach Entfernung der Hypophyse zurückentwickelte. KELLER (725) wies auch nach, dass der nach Exstirpation der Neurohypophyse ausgelöste Diabetes insipidus nach Entfernung der Adenohypophyse aufhörte; wurde aber den Tieren Hypophysenvorderlappenextrakt gegeben, so kam es erneut zum Auftreten des Syndroms. Das Diuresevermögen der aus der Adenohypophyse stammenden Extrakte haben an hypophysektomierten Tieren auch SCHWEIZER und Mitarbeiter (1226) erwiesen, und in der Literatur finden sich mehrere Angaben (59, 106, 1349, 1409), nach denen die Polyurie auslösende Wirkung nicht nur bei hypophysektomierten, sondern auch bei intakten Tieren, in Erscheinung tritt.

Bei an Hypopituitarismus leidenden Kranken, hypophysektomierten Menschen bzw. hypophysektomierten Tieren macht sich nach oraler Wasserbelastung eine ausgesprochene Antidiurese bemerkbar. Während unter normalen Umständen nach oraler Einfuhr von Leitungswasser eine gut registrierbare diuretische Reaktion zustande kommt, ist beim Fehlen der Adenohypophyse eine hochgradige Wasserretention zu beobachten. Diese Abweichung ist derart charakteristisch, dass die Wasserbelastungs-

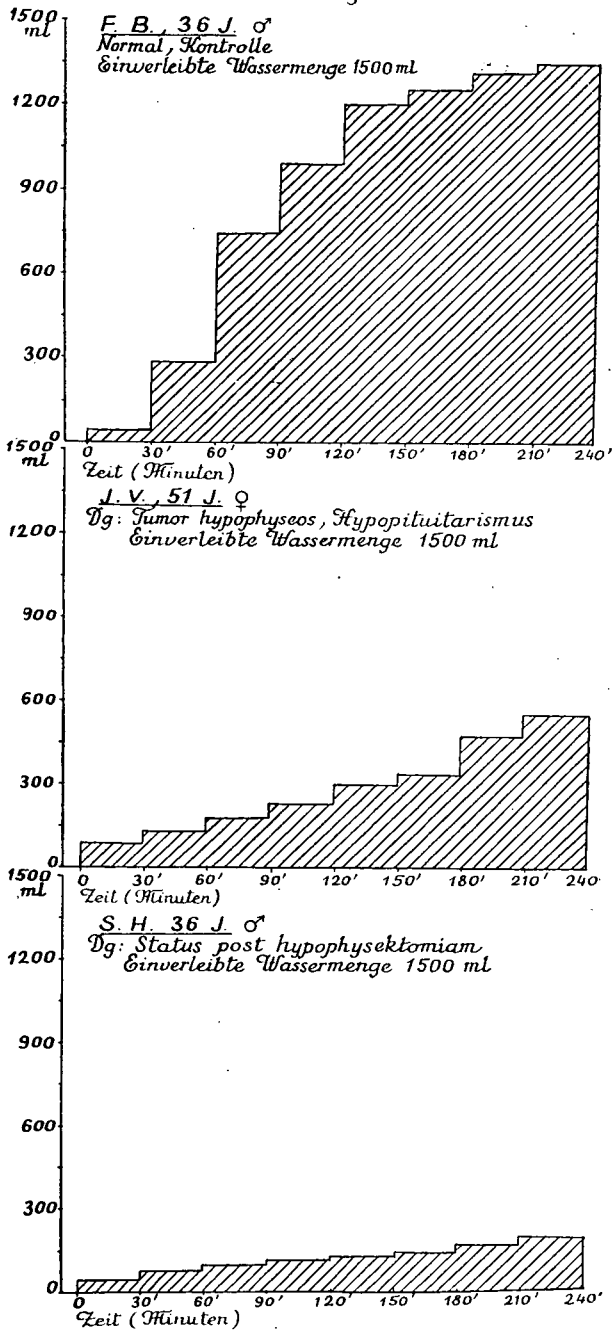
probe auch am Krankenbett zu differentialdiagnostischen Zwecken verwertbar ist (216, 481, 695, 751, 857, 1005, 1048, 1156, 1252, 1278, 1294). Dieses einfache Verfahren haben auch wir an der endokrinen Abteilung unserer Klinik in den letzten Jahren in mehreren hundert Fällen versucht und mit guten Erfolg zur Anwendung gebracht. Unter unseren an Hypopituitarismus leidenden, bzw. hypophysektomierten Kranken haben wir keinen einzigen Fall gefunden, wo eine Wasserretention nicht vorgelegen hätte: bei oraler Wasserbelastung haben sich sämtliche Kranke als oligurisch erwiesen. (Natürlich entbehrt die Probe der Spezifität, denn eine Wasserretention ist ja auch bei kardialer Dekompensation, bei renaler Insuffizienz und akuten Infektionen, in postoperativen Zuständen, bei idiopathischer Steatorrhoe, bei gewissen Anämien, Leberschäden, Addison-Krankheit und hochgradiger Obesität zu beobachten (7, 50, 116, 140, 181, 334, 462, 584, 704, 747, 751, 824, 836, 856, 981, 1028, 1040, 1047, 1052, 1058, 1059, 1114, 1137, 1169, 1212, 1345–1348, 1418, 1456, 1457). Zu bemerken ist ferner, dass in der Literatur auch einige Fälle mitgeteilt sind (342, 387, 396, 1082, 1301, 1311, 1317), wo bei den an Hypopituitarismus leidenden Kranken auch Diabetes insipidus nachweisbar war.) Abbildung 2 gibt die Resultate einiger solcher Wasserbelastungsproben wieder. Wie ersichtlich, ist die Wasserretention bei bestehendem Hypopituitarismus eine sehr ausgesprochene.

Die angeführten Daten lassen wohl kaum bezweifeln, dass die Adenohypophyse in der Regulation der Homeostase des Wasserhaushaltes eine bedeutende Rolle einnimmt. Es fragt sich aber, über welchen Mechanismus die diuretische Wirkung zur Geltung kommt, bzw. welches Hormon für die gesteigerte Entleerung des Wassers verantwortlich zu machen ist.

Zur Lösung dieser beiden Hauptfragen sind in den letzten Jahren zahlreiche Versuche unternommen worden. Man hat viele Teilfragen des Wasserhaushaltes hypophysektomierter Tiere sorgfältig studiert und ausserdem durch Exstirpation der verschiedenen peripherischen Drüsen bzw. mittels Verabreichung verschiedener Hormone zu klären gesucht, das Fehlen welchen Hormons im Zustandekommen der Antidiurese die Hauptrolle spielen mag. Diese Untersuchungen haben — obwohl sie zu vielen wichtigen Feststellungen geführt haben — die Probleme doch nicht endgültig zu lösen vermocht, und auch heute bleiben wir eigentlich eine entschiedene Antwort auf die Frage, weshalb, bzw. über welchen Mechanismus die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Wasserretention zustande kommt, schuldig. In den folgenden Kapiteln folgt eine eingehende Erörterung dieser Fragen.

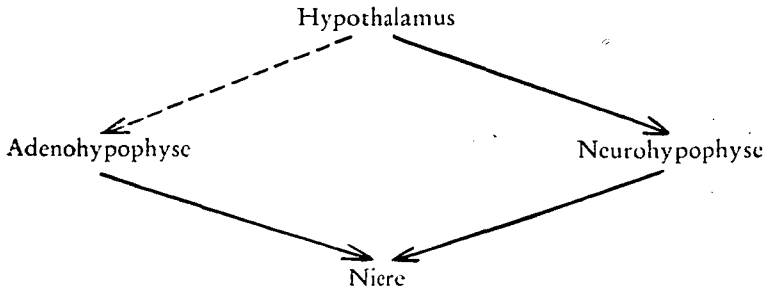
In den letzten Jahren hat sich immer mehr die Ansicht verbreitet (339, 592, 874), dass die Hypophysenfunktion vom Hypothalamus gesteuert wird. Mit Hilfe überzeugender Versuche konnte erwiesen werden, dass zur Sekretion des antidiuretischen Hormons die Integrität der hypothalamo-hypophysären Verbindungen unentbehrlich ist. Diabetes insipidus gelangt nämlich nicht nur nach Entfernung der Neurohypophyse zur Entwicklung, sondern auch infolge von Stielverletzungen oder Läsionen der Nucleus supraopticus-Gegend. Neuerdings wird sogar auch die Produktion der sogenannten Hinterlappenhormone in den Hypothalamus verlegt (54, 55, 852, 1150, 1160, 1207, 1279). Was die Adenohypophyse anbetrifft, scheint es — in erster Linie auf Grund der Untersuchungen von HARRIS (592) — immer mehr als erwiesen, dass der Hypothalamus auch in der Regulierung der Funktionen des Hypophysenvorderlappens von entscheidender Bedeutung ist. Diese Frage verfügt heute bereits über eine umfangreiche Literatur und es ist wohl kaum zu bezweifeln, dass die Ausscheidung der einzelnen Troph-Hormone der Regulation des Hypothalamus untersteht. Die hypothalamischen Beziehungen der verschiedenen Teilfunktionen der

Abbildung 2



Adenohypophyse sind von mehreren Autoren eingehend studiert worden, über eine eventuelle hypothalamische Regulation der sogenannten „diuretischen Funktion“ aber haben wir in der uns zugänglichen Literatur keine Angaben gefunden. Doch ist mit Recht anzunehmen, dass auch diese Funktion der Adenohypophyse dem Einfluss des Hypothalamus untersteht (s. Abbildung 3). Im folgenden werden wir uns auch mit der Analyse dieser Frage beschäftigen.

Abbildung 3



Die hypothalamische Regulation der „diuretischen Funktion“ der Adenohypophyse zu untersuchen ist keine leichte Aufgabe. Dem Studium des Problems stellen sich vornehmlich methodische Schwierigkeiten entgegen. Als einfachste Lösung möchte man an eine Durchschneidung des Hypophysenstieles denken, doch kann dieses Verfahren nicht zum Erfolg führen, da nach diesen Eingriff infolge der Regeneration der portalen Gefäße (590–592) die humorale Verbindung zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse wiederhergestellt wird, und so ist eine Stellungnahme in der Frage der hypothalamischen Regulation nicht möglich. Wie bekannt, kommt es nach Stieldurchtrennung zur Entwicklung eines Diabetes insipidus (11, 12, 197, 235, 431, 467, 614, 807, 957, 1078, 1441). Dieser gut reproduzierbare experimentelle Befund schließt aber gerade wegen der Regeneration der portalen Gefäße die Möglichkeit einer hypothalamischen Steuerung der diuretischen Funktion der Adenohypophyse nicht aus. Wird irgendeine Fremdschubstanz zwischen die beiden Stümpfe des durchschnittenen Hypophysenstieles eingelagert und dadurch die Regeneration der portalen Gefäße, d. h. die Herausbildung einer direkten humoralen Verbindung zwischen Diencephalon und Adenohypophyse verhindert, so kommt es in der Adenohypophysensubstanz zu einer auf Hypoxie zurückzuführenden Nekrose und Fibrose (546). Bei verschiedenen Tierarten und auch beim Menschen sind nach Stielverletzungen Nekrosen in der Adenohypophyse zu beobachten (63, 275–280, 546, 653, 798, 807, 1189) und so ist es dann nicht mehr zu beurteilen, ob die festgestellte Funktionsstörung infolge Ermangelung der hypothalamischen Regulation auftritt oder aber eine Folgeerscheinung der vaskulär bedingten Parenchymschädigung ist. Den besten Weg zur Entscheidung der Frage schien somit die Transplantation der Adenohypophyse darzustellen, da dieser Eingriff zur totalen Aufhebung der direkten hypothalamischen Beziehungen der Hypophyse führt und so die Entwicklung des Diabetes insipidus lediglich vom Funktionszustand der Adenohypophyse abhängt. Falls näm-

lich die Adenohypophyse auch nach Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen eine diuretische Funktion zu entfalten imstande ist, muss es bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren zum Diabetes insipidus kommen; ist aber zur diuretischen Funktion der Adenohypophyse die unmittelbare hypothalamische Verbindung unentbehrlich, so werden die Tiere, die über eine transplantierte Adenohypophyse verfügen, ein ähnliches Verhalten zeigen wie die nur hypophysektomierten. Das Studium des Wasserhaushaltes der Ratten mit transplantierten Adenohypophysen liess auch die Untersuchung der Cytomorphologie bzw. des Funktionsvermögens der überpflanzten Drüse als notwendig erscheinen. In den zu erörternden Versuchen wurde auch eine Analyse dieser Fragen angestrebt.

2. Wasserstoffwechsel-Untersuchungen an hypophysektomierten, sowie über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten. — Die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese

Versuchstiere waren bei gemischter Kost gehaltene Albinoratten beiderlei Geschlechts, die in drei Hauptgruppen geteilt wurden: Kontrollen, hypophysektomierte und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügende Ratten. Die Hypophyse wurde in Aethernarkose durch parapharyngealen Eingriff entfernt. Die Autotransplantationen wurden folgendermassen vorgenommen: die herausgenommene Hypophyse wurde von der Neurohypophyse befreit und die Adenohypophyse unter sterilen Verhältnissen im Antibiotikumschutz (Penicillin) mit Hilfe einer englumigen Lumbal-Punktionsnadel in die vordere Augenkammer transplantiert. Nach dem die Versuchstiere eingegangen bzw. getötet worden waren, wurden sie sezziert, ihre endokrinen Organe sowie die Sella turcica-Gegend gründlich untersucht und die Transplantate auch histologisch aufgearbeitet. Tiere, bei denen in der Sella Residuen gefunden wurden, bzw. bei denen das Transplantat abgestorben oder schwer geschädigt war, blieben bei der Auswertung der Ergebnisse unberücksichtigt.

Unsere Methode zur Untersuchung des Wasserstoffwechsels bestand nicht in einer Messung der spontan entleerten Urinmenge, sondern in der Bestimmung der im Anschluss an die orale Leitungswasserbelastung zur Entwicklung gelangten diuretischen Reaktion. Zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen, Wasser (Leitungswasser) stand ihnen dagegen bis zum Versuchsbeginn ad libitum zur Verfügung. Dann wurde ihnen auch das Wasser entzogen und die Tiere einzeln in sogenannten Urinsammelkäfigen untergebracht, ihnen durch die Magensonde oral 5 Prozent ihres Körpergewichtes entsprechende Mengen Wassers einverleibt und 8 Stunden lang die Urinausscheidung stündlich auf 0,1 ml Genauigkeit bestimmt. In Vorversuchen (772) hatten wir festgestellt, dass die Intensität der Diurese nicht nur mit den bekannten Diurese-Kurven im Koordinatensystem darstellbar ist, wo an der Abszisse die Zeit und an der Ordinate die Urinmenge eingetragen ist, sondern auch in Ziffern ausgedrückt werden kann. Diesen für die Diurese charakteristischen Wert haben wir „Summations-Urinentleerung“ genannt. Diese Zahl bedeutet eigentlich die auf die einverlebte Wassermenge bezogene Summations-Urinentleerung während 8 Stunden. Die Berechnung ist folgende: Das unter dem Summations-Polygon der stündlich gemessenen kumulativen Urinentleerungen

befindliche Gebiet wird multipliziert mit dem Reziprokwert der eingeführten Wassermenge, und zwar nach der folgenden Formel:

$$S = \frac{1}{H} [1/2 a_1 + a_2 + \dots + a_7 + 1/2 a_8],$$

wo S die Summations-Urinentleerung (eine für die Diurese charakteristische Zahl), H die oral eingeführte Flüssigkeitsmenge und $a_1, a_2, \dots, a_7, a_8$ die bis zu Ende der 1., 2. 7. bzw. 8. Stunde gemessene Urinmenge in ml bedeutet. Hinsichtlich der mathematischen Einzelheiten des Verfahrens verweisen wir auf unsere frühere Mitteilung (772). Eine im wesentlichen ähnliche Methode haben auch CHART und Mitarbeiter in ihren Diurese-Versuchen benutzt (222), die aber den für die Diurese charakteristischen Wert (Diurese-Index) planimetrisch bestimmten.

Die Ergebnisse des Grundversuches, in dem die diuretische Reaktion der hypophysektomierten, sowie der über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten — verglichen mit der bei nicht operierten Kontrolltieren — zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation untersucht wurde, veranschaulicht Tabelle 1. Aus der Tabelle geht hervor, dass einige Tage nach der Hypophysektomie die diuretische Reaktion intensiver wurde, danach die operierten Tiere weniger Urin ausschieden als die intakten Kontrollen. Die Neigung zur Wasserretention setzte in unseren Versuchen bereits am vierten postoperativen Tage ein und war eine Woche nach der Operation schon eine sehr ausgesprochene. In den folgenden Tagen erfährt dann die Diuresehemmung schon keine wesentliche Steigerung mehr und war auch bei den drei Wochen nach der Operation untersuchten Ratten nicht wesentlich intensiver. Diese Feststellung gilt nur für die in gutem Allgemeinzustand befindlichen Ratten, da die stark heruntergekommenen Tiere von dem ihnen einverleibten Wasser kaum etwas ausscheiden. Die Tabelle enthält nur die Mittelwerte der Summations-Urinentleerung der zu gleichen Zeitpunkten verwendeten Tiere. Was die Intensität der Diurese der einzelnen Tiere anbelangt ist festzustellen, dass die Diureseverminderung bei einigen Tieren schon am zweiten bis dritten Tage, bei anderen aber erst am sechsten Tage einsetzt.

Ein ganz ähnliches Verhalten wie die hypophysektomierten Ratten zeigen auch die über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere. Auch in dieser Gruppe ist die diuretische Reaktion unmittelbar nach der Operation intensiver, um dann nachzulassen: die Tiere halten das Wasser zurück. Wir haben die zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation bei den operierten Tieren erhaltenen Summations-Urinentleerungswerte auch in Prozent der Harnausscheidung der Kontrolltiere ausgedrückt angeführt (der Mittelwert der Summations-Urinentleerung von 50 Kontrollratten wurde als 100 Prozent betrachtet). Diese Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 4.

Die Neigung zur Wasserretention ist bei den hypophysektomierten Tieren eine so regelmässige und gesetzmässige, dass aus diesem Zeichen auch auf die Totalität der Hypophysektomie geschlossen werden kann. Diese „diagnostische Probe“ steht bei uns schon seit Jahren im Gebrauch und wir können entschieden behaupten, dass bei den mit einer normalen diuretischen Reaktion antwortenden operierten Tieren bei der Sektion ausnahmslos in jedem Falle Hypophysenresiduen in der Sella zu beobachten waren.

Bei intakten Tieren ist die diuretische Reaktion binnen einigen Stunden abgeklungen und in der zweiten Phase der achtstündigen Beobachtungsperiode ist die

TABELLE 1

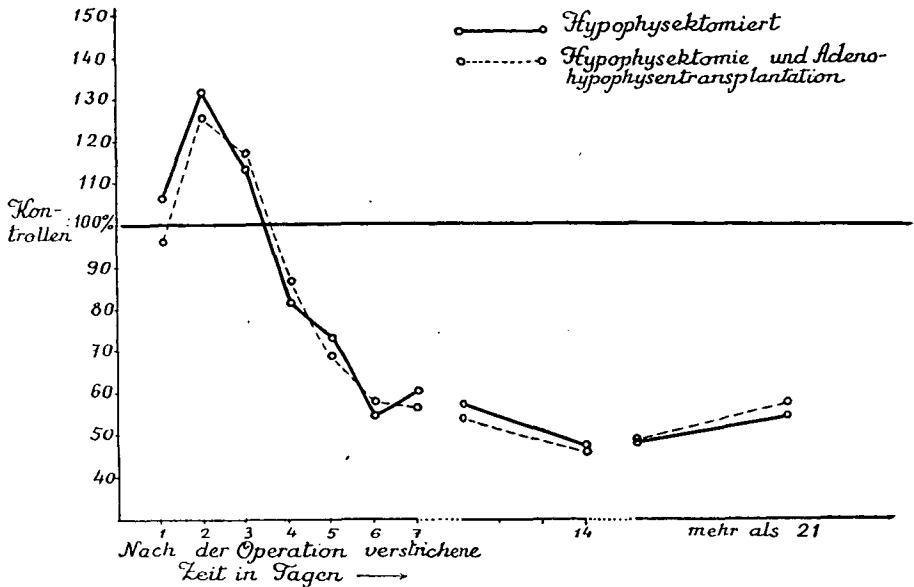
Veränderung der Summations—Urinentleerung nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation

Gruppe	Nach der verstrichene Zeit in Tagen	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Kontrollen	—	50	181,5±4,5*	6,78±0,25	—
Hypophysektomiert	1	24	167,3±5,5	6,82±0,38	P>0,05
Transplantiert	1	17	176,2±6,1	6,47±0,55	P>0,05
Hypophysektomiert	2	14	165,7±5,3	8,84±0,45	P<0,001
Transplantiert	2	12	163,8±4,4	8,47±0,63	0,01>P>0,001
Hypophysektomiert	3	22	162,5±4,8	7,74±0,74	P>0,05
Transplantiert	3	13	171,5±10,4	7,88±0,51	P=0,05
Hypophysektomiert	4	15	167,7±6,3	5,61±0,25	0,02>P>0,01
Transplantiert	4	17	156,8±7,9	5,91±0,41	P>0,05
Hypophysektomiert	5	13	170,8±4,3	4,95±0,53	0,01>P>0,001
Transplantiert	5	13	152,7±7,9	4,71±0,79	0,01>P>0,001
Hypophysektomiert	6	19	165,8±4,3	3,79±0,41	P<0,001
Transplantiert	6	19	181,3±5,4	3,89±0,30	P<0,001
Hypophysektomiert	7	16	163,1±7,0	4,07±0,28	P<0,001
Transplantiert	7	16	161,9±5,8	3,90±0,50	P<0,001
Hypophysektomiert	14	11	178,2±6,0	3,24±0,46	P<0,001
Transplantiert	14	16	153,1±7,5	3,20±0,35	P<<0,001
Hypophysektomiert	Mehr als 21 Tage	15	154,0±4,8	3,75±0,58	P<0,001
Transplantiert	Mehr als 21 Tage	15	154,0±4,4	3,87±0,50	P<0,001

* Mittelfehler

Urinmenge der über eine normale Hypophyse verfügenden Ratten bereits sehr gering. Die hypophysektomierten Ratten dagegen entleeren — am ersten bis dritten postoperativen Tage untersucht — nicht nur in den ersten vier Stunden, sondern auch später mehr Urin. Diese Ergebnisse sind an Abbildung 5 dargestellt, aus der ersichtlich wird, dass die Diurese der hypophysektomierten und der über ein Adenohypo-

Abbildung 4.
Veränderung der diuretischen Reaktion nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation



physentransplantat verfügenden Ratten in Übereinstimmung mit der der Kontrollen in den ersten vier Stunden am ausgesprochensten ist; während aber nach dem Abklingen der diuretischen Reaktion die Kontrollgruppe nur mehr sehr wenig Urin entleert, bleiben die operierten Tiere auch weiterhin „polyurisch“. Hieraus folgt, dass in der zweiten Versuchsperiode der in der Urinmenge beobachtete Unterschied zwischen Kontroll- und behandelten Gruppen ausgesprochener ist. Im Laufe dieses Versuches, wo wir die Urinentleerung auf 100 g Körpergewicht, umgerechnet in ml ausgedrückt haben, ist ferner festzustellen, dass ein erwähnenswerter Unterschied in der Diurese zwischen hypophysektomierten Ratten und solchen mit transplanteder Adenohypophyse nicht in Erscheinung trat. Bei den nach mehr als drei Wochen untersuchten operierten Ratten blieb die diuretische Reaktion während der ganzen Versuchsdauer aus; daher sind die bei diesen Ratten erhaltenen Ergebnisse auch nicht in die Tabelle aufgenommen.

Beim Vergleich der diuretischen Reaktion der hypophysektomierten, sowie der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten mit der intakten Kontrollen haben wir auch die Wirkung oral eingeführter physiologischer Koch-

Abbildung 5.
Auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinentleerung 1-3 Tage
nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation

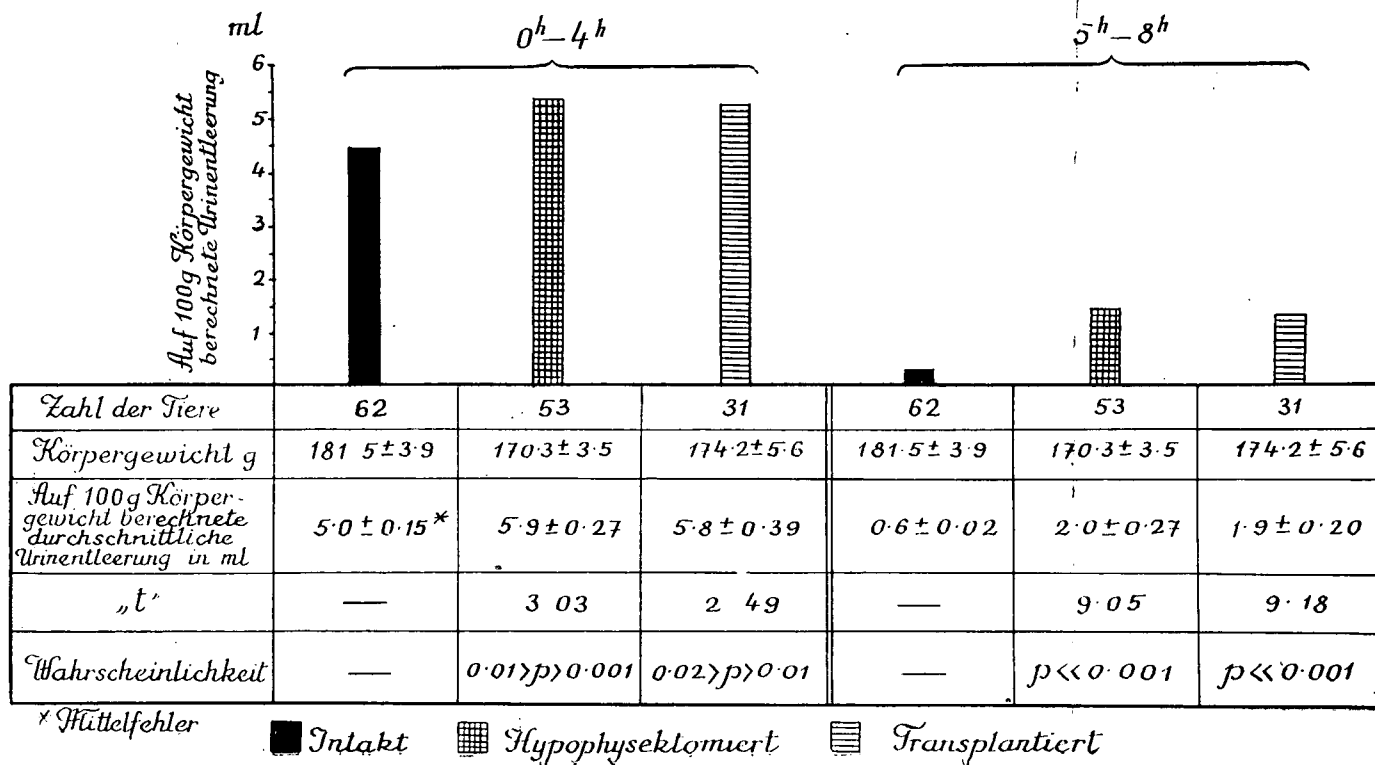


TABELLE 2
Wirkung der Zufuhr von Wasser und 0,9%iger NaCl-Lösung auf die Urinentleerung

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Kontrollen	Leitungswasser	27	178,3 ±5,5*	6,21 ±0,26	I/II.	P<0,001
II.	Kontrollen	0,9%ige NaCl-Lösung	12	203,8 ±8,7	3,11 ±0,37	—	—
III.	2 Tage nach Hypophysectomie	Leitungswasser	11	163,3 ±6,5	8,15 ±0,26	III/IV.	0,01>P>0,001
IV.	2 Tage nach Hypophysectomie	0,9%ige NaCl-Lösung	15	160,0 ±3,8	6,67 ±0,31	II/IV.	P<0,001
V.	2 Tage nach Hypophysectomie und Adenohypophysentransplantation	Leitungswasser	11	165,9 ±4,4	8,08 ±0,54	V/VI.	P>0,05
VI.	2 Tage nach Hypophysectomie und Adenohypophysentransplantation	0,9%ige NaCl-Lösung	12	162,1 ±6,4	6,96 ±0,52	II/VI.	P<0,001
VII.	Mehr als 21 Tage nach Hypophysectomie	Leitungswasser	15	154,0 ±4,8	3,75 ±0,58	II/VIII.	P>0,05
VIII.	Mehr als 21 Tage nach Hypophysectomie	0,9%ige NaCl-Lösung	20	173,8 ±6,0	2,97 ±0,38	II/VIII.	P>0,05
IX.	Mehr als 21 Tage nach Hypophysectomie und Adenohypophysentransplantation	Leitungswasser	15	154,0 ±4,4	3,87 ±0,50	IX/X.	P>0,05
X.	Mehr als 21 Tage nach Hypophysectomie und Adenohypophysentransplantation	0,9%ige NaCl-Lösung	26	162,3 ±15,7	3,16 ±0,30	II/X.	P>0,05

* Mittelfehler

salzlösung untersucht. (Die Tiere erhielten 5 Prozent ihres Körpergewichtes physiologische Kochsalzlösung oral durch die Magensonde. Der Versuch dauerte acht Stunden, die Auswertung erfolgte auf die bereits geschilderte Weise als „Summations-Urinentleerung“.) Die Ergebnisse dieses Versuches sind an Tabelle 2 dargestellt, die zeigt, dass bei intakten Ratten auf die Wirkung oraler Belastung mit Leitungswasser eine typische diuretische Reaktion zustande kommt. Im Falle einer Belastung mit physiologischer Kochsalzlösung liefert die Summations-Urinentleerung bei intakten Tieren wesentlich niedrigere Werte. Zwei Tage nach der Hypophysektomie zeigen die Ratten nicht nur im Anschluss an die Wasser-, sondern auch an die NaCl-Belastung eine ausgesprochene diuretische Reaktion. Bei den vor mehr als drei Wochen operierten Tieren dagegen ist sowohl nach Wasser-, als auch nach physiologischer Kochsalzbelastung gleichermassen eine gehemmte Urinentleerung zu verzeichnen, ja, die Summations-Urinentleerung scheint sogar etwas niedriger zu sein, wenn die Tiere anstatt mit Leitungswasser mit physiologischer Kochsalzlösung belastet werden. Zwischen der diuretischen Reaktion von hypophysektomierten Tieren einerseits und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden andererseits konnte auch in dieser Versuchsreihe kein nennenswerter Unterschied nachgewiesen werden.

Wir nehmen an, dass die unmittelbar nach der Operation zur Entwicklung gelangende Salzdiurese mit dem Fehlen des antidiuretischen Hormons in Zusammenhang gebracht werden kann: die Tubuliepithelzellen sind nämlich unter solchen Umständen nicht fähig, den Urin entsprechend zu konzentrieren. Unterstützt wird diese Auffassung auch durch die Tatsache, dass im Falle von Diabetes insipidus Salzdosierung die Polyurie und Polydipsie steigert (80, 1321, 1324, 1325, 1440, 1442). Bei den vor mehreren Wochen operierten Tieren dagegen bleibt, wenn der diuretische Effekt der Adenohypophyse schon nicht mehr zur Geltung kommt, die Polyurie auch ohne Antidiuretin aus.

Die obigen Versuche beweisen eindeutig, dass die bei hypophysektomierten Ratten auf die Wirkung der oralen Wasserbelastung zustande kommenden diuretischen Reaktion schon einige Tage nach der Operation verzögert ist, die Tiere retinieren Wasser. Ein ähnliches Ergebnis ist auch bei den Ratten mit transplantierten Adenohypophysen zu beobachten. Somit sprechen die Untersuchungen dafür, dass in der diuretischen Funktion der Adenohypophyse auch die unmittelbaren hypothalamischen Beziehungen eine Rolle spielen. Bei hypophysektomierten Ratten haben nach oraler Wasserbelastung — unseren Ergebnissen entsprechend — auch andere Autoren das Ausbleiben der diuretischen Reaktion beobachtet (149, 177, 225, 710, 1078, 1225). Diese Feststellungen haben aber keine Klärung jenes Mechanismus herbeigeführt, der für die beim Ausfall der Adenohypophyse beobachtete herabgesetzte Diurese, für das Ausbleiben der diuretischen Reaktion verantwortlich zu machen sein dürfte, sie haben auch die Frage unbeantwortet gelassen, das Fehlen welchen Hormons die Anti-diurese hervorruft.

3. Die Salzentleerung hypophysektomierter, sowie über eine transplantierte Adenohypophyse verfügender Ratten

In den im vorhergehenden Kapitel erörterten Versuchen wiesen wir nach, dass im Wasserhaushalt von hypophysektomierten und über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten erhebliche Abweichungen festzustellen sind, indem bei den operierten Ratten einige Tage nach dem Eingriff eine diuretische Reaktion schon

nicht mehr auslösbar ist und die Tiere bei oraler Wasserbelastung auch weiterhin Wasser retinieren. Da aber die Messung der Urinmenge allein für die Erkennung der Einzelheiten des Wasserstoffwechsels nur geringe Hinweise bietet, schien es lohnend, die Untersuchung der Frage auch auf die Salzentleerung auszudehnen. Über die Salzentleerung hypophysektomierter Tiere haben neuerdings BOSS und Mitarbeiter (149), sowie BRUNNER und Mitarbeiter (177) Daten mitgeteilt. Anhaltspunkte in Bezug auf die Salzentleerung von ihrer hypothalamischen Verbindungen beraubten, über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten haben wir aber in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nirgends gefunden. In diesem Kapitel sollen die Resultate unserer diesbezüglichen Untersuchungen besprochen werden.

Auch diese Untersuchungen wurden an bei gemischter Kost gehaltenen Albino-Ratten beiderlei Geschlechts vorgenommen. Die Tiere wurden in drei Hauptgruppen eingeteilt: intakte, hypophysektomierte und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügende (bei welcher letzteren totale Hypophysektomie und anschliessend Autotransplantation der Adenohypophyse in die vordere Augenkammer erfolgte). Auch in dieser Versuchsgruppe wurden jene Tiere, deren Sella Hypophysenresiduen enthielt, bzw. bei denen das Transplantat abgestorben oder schwer-geschädigt war, ausser acht gelassen. Die auf die Salzentleerung bezüglichen Untersuchungen bestanden nicht in einer Bestimmung der Elektrolytkonzentration des spontan entleerten Urins. Der Grad der Salzentleerung wurde aus dem nach oraler Darreichung von Leitungswasser bzw. isotonischer Kochsalzlösung entleerten Urinmenge beurteilt. Zu diesem Zweck mussten die Ratten 12 Stunden vor Versuchsbeginn hungern; Trink-(Leitungs-) Wasser stand ihnen bis zum Beginn des Versuches ad libitum zur Verfügung, dann wurde ihnen auch dieses entzogen, die Tiere einzeln in zur Urinsammlung geeigneten Käfigen untergebracht und ihnen oral durch die Magensonde 5% des Körpergewichtes Leitungswasser einverleibt. Ein Teil der Tiere erhielt anstatt Leitungswasser — in gleicher Menge — 0,9%ige NaCl-Lösung. Der Versuch dauerte 5 Stunden. Zu Ende der fünften Stunde wurde die Urinmenge auf 0,1 ml Genauigkeit gemessen und dann die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininkonzentration der Urinproben bestimmt. Die Natrium- und Kaliumbestimmung erfolgte mittels Flammenphotometer, die Chlorbestimmung nach dem Verfahren von SCHALES und SCHALES (1204) und die Kreatininbestimmung mit der FOLIN-WUSCHEN Methode (437), modifiziert nach BROD-SIROTA (161). Die entleerte Urinmenge wurde auf 100 g Körpergewicht umgerechnet; Natrium-, Kalium-, Chlorwerte sind in Konzentrationen (mAeq) angegeben und daneben auch die binnen 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Gesamtmenge — ebenfalls in mikroAeq. Die Kreatininwerte sind in mg angegeben (binnen 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Kreatininmenge) und schliesslich ist auch der Na/K-Entleerungsquotient angeführt. Der Wasserstoffwechselversuch wurde an zwei Tage bzw. mehrere Wochen zuvor operierten — teils hypophysektomierten, teils über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden — Ratten angestellt.

Tabelle 3 veranschaulicht die Veränderung der Elektrolyt- und Kreatininentleerung hypophysektomierter und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügender Ratten nach oraler Zufuhr von Leitungswasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung zwei Tage nach der Operation — im Vergleich zu den intakten Kontrollen. Aus der Tabelle erhellt, dass die Tiere mit transplantierten Adenohypophysen auf die Wirkung der oralen Leitungswasserzufuhr zwei Tage nach der Operation mit einer entsprechenden diuretischen Reaktion antworten: die auf 100 g umgerechnete, binnen 5 Stunden entleerte Urinmenge stimmt sozusagen mit der bei intakten Ratten

TABELLE 3

Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung bei mit Wasser, bzw. physiologischer Kochsalzlösung belasteten intakten, hypophysektomierten, sowie adenohipophysentransplantierten Ratten

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (l/bXw)			In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium-Quotient	In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (ml/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	Leitungswasser	10	184,5 ±10,2*	5,4±0,2	19,3 ±4,0	8,8 ±1,3	24,8 ±4,1	102,6 ±20,6	47,6 ±7,3	130,6 ±13,9	2,1 ±0,2	0,81 ±0,23
II.	Hypophys-ektomiert	Leitungswasser	10	172,5 ±6,9	5,4±0,2	31,9 ±3,9	9,4 ±1,4	21,2 ±3,0	177,8 ±29,4	53,8 ±10,4	117,1 ±20,0	4,2 ±0,8	1,39 ±0,20
III.	Adenohypophysen-transplantiert	Leitungswasser	10	157,5 ±5,0	5,5±0,2	27,3 ±2,6	8,6 ±1,4	21,1 ±2,0	154,4 ±20,3	47,7 ±8,3	117,2 ±13,7	4,3 ±1,0	1,32 ±0,22
IV.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	198,5 ±10,5	3,8±0,5	160,0 ±13,8	27,5 ±3,5	188,7 ±13,6	591,0 ±78,8	95,2 ±11,2	670,5 ±61,2	5,6 ±0,4	0,76 ±0,08
V.	Hypophys-ektomiert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	154,5 ±6,7	4,0±0,4	166,7 ±10,9	27,4 ±5,6	147,0 ±14,8	642,1 ±51,2	100,1 ±18,9	553,4 ±33,4	7,9 ±1,1	1,04 ±0,13
VI.	Adenohypophysen-transplantiert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	169,0 ±6,0	4,5±0,5	156,3 ±4,5	22,7 ±2,3	136,3 ±9,0	682,9 ±70,2	98,6 ±12,1	575,7 ±45,5	7,4 ±0,7	1,21 ±0,14
* Mittelfehler Zeitpunkt der Operation: 2 Tage vor dem Versuch Wahrscheinlichkeit:					I/II.	P>0,05	0,05>P>0,02	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0,05>P>0,02	P>0,05
					I/III.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					II/III.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					IV/V.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	0,05>P>0,02	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					IV/VI.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	0,02>P>0,01	0,02>P>0,01
					V/VI.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					I/IV.	P<0,01	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P>0,05
					II/V.	P<0,01	P<0,001	P<0,0	P<0,001	P<0,001	0,05>P>0,02	P<0,001	0,02>P>0,01
					III/VI.	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,01	P<0,001	0,05>P>0,02

TABELLE 4

Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung bei mit Wasser, bzw. physiologischer Kochsalzlösung belasteten intakten, hypophysectomierten sowie adenohipophysentransplantierten Ratten

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (µÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium-Quotient	In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)	
						Na	K	Cl	Na	K	Cl			
I.	Intakt	Leitungswasser	10	184,5 ±10,2*	5,4±0,2	19,3 ±4,0	8,8 ±1,3	24,8 ±4,1	102,6 ±20,6	47,6 ±7,3	130,6 ±13,9	2,1 ±0,2	0,81 ±0,23	
II.	Hypophysektomiert	Leitungswasser	10	153,0 ±7,9	1,9±0,2	19,3 ±5,7	16,6 ±1,3	22,2 ±5,5	41,0 ±9,8	31,8 ±3,8	37,1 ±7,3	1,1 ±0,3	0,31 ±0,05	
III.	Adenohypophysentransplantiert	Leitungswasser	10	159,0 ±8,2	2,2±0,3	14,8 ±2,6	12,5 ±3,4	18,9 ±3,5	29,1 ±3,8	24,2 ±5,8	37,2 ±7,1	1,8 ±0,4	0,39 ±0,10	
IV.	Intakt	0,9%ige NaCl-Lösung	10	198,5 ±10,5	3,8±0,5	160,0 ±13,8	27,5 ±3,5	188,7 ±13,6	591,0 ±78,8	95,2 ±11,2	670,5 ±61,2	5,6 ±0,4	0,76 ±0,08	
V.	Hypophys-ektomiert	0,9%ige NaCl-Lösung	10	143,5 ±7,1	1,8±0,2	127,3 ±10,0	17,1 ±2,8	157,5 ±11,3	235,2 ±32,0	36,6 ±8,6	286,8 ±34,0	8,5 ±1,2	0,39 ±0,05	
VI.	Adenohypophysentransplantiert	0,9%ige NaCl-Lösung	10	152,5 ±5,2	1,9±0,2	138,6 ±16,6	20,0 ±2,1	138,8 ±12,6	278,0 ±57,0	39,6 ±7,4	254,3 ±39,9	7,0 ±0,7	0,43 ±0,06	
* Mittelfehler Zeitpunkt der Operation: mehr als 21 Tage vor dem Versuch Wahrscheinlichkeit:					I/II.	P ≪ 0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05	0,02>P>0,01	P>0,05	P<0,001	P<0,01	0.05>P>0,02
					I/III.	P ≪ 0,001	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01	0.05>P>0,02	P<0,001	P>0,05	P>0,05
					II/III.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					IV/V.	P<0,01	0.05>P>0,02	0.05>P>0,02	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	0,05>P>0,02	P<0,001
					IV/VI.	P<0,01	P>0,05	P>0,05	0,02>P>0,01	P<0,01	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,01
					V/VI.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					I/IV.	P<0,01	P ≪ 0,001	P<0,001	P ≪ 0,001	P<0,001	P<0,01	P ≪ 0,001	P ≪ 0,001	P>0,05
					II/V.	P>0,05	P ≪ 0,001	P>0,05	P ≪ 0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P>0,05
					III/VI.	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P ≪ 0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P>0,05

erhaltenen überein. Ein ähnliches Ergebnis zeigen auch die nur hypophysektomierten Ratten. Die Natriumkonzentration des Urins ist etwas höher bei den Tieren mit transplanterter Adenohypophyse, doch ist diese Abweichung nicht signifikant. Die Kalium- und Chlorkonzentration lieferte ähnliche Werte wie bei den intakten Tieren. Die Daten der hypophysektomierten Ratten weichen nicht wesentlich von denen der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden ab. In dieser Versuchsreihe ist die Natriumkonzentration bei den nur hypophysektomierten Tieren am höchsten, diese Veränderung kann — verglichen mit den Kontrollwerten — als signifikant angesprochen werden.

Die Analyse der binnen 5 Stunden entleerten Gesamtelektrolytmenge lässt feststellen, dass die über eine transplantierte Hypophyse verfügenden und die hypophysektomierten Ratten mehr Natrium entleeren als die intakten Kontrollen: doch ist dieser Unterschied infolge der grossen individuellen Streuung nicht signifikant. In der Kalium- und Chlorentleerung sind wesentliche Unterschiede in den drei Versuchsgruppen nicht nachweisbar.

Der Na/K-Quotient des ausgeschiedenen Urins ist bei den operierten Tieren gegenüber dem der intakten Ratten erhöht, eine Signifikanz dieser Werte ist jedoch lediglich zwischen den Tieren der intakten und der hypophysektomierten Gruppe festzustellen. Die Kreatininentleerung der operierten Tiere lieferte etwas höhere Werte, doch hat sich auf Grund der biometrischen Analyse die Differenz nicht als signifikant erwiesen. Zwischen den Werten der Tiere mit transplanterter Adenohypophyse und den hypophysektomierten besteht kein nennenswerter Unterschied.

Nach Verabreichung isotonischer Kochsalzlösung entleeren die operierten Tiere etwas mehr Urin, doch ist eine signifikante Abweichung unter den einzelnen Gruppen nicht festzustellen. Die Natrium- und Kaliumkonzentration zeigt keine nennenswerten Unterschiede, während die Chlorkonzentration bei den operierten Ratten niedriger erscheint. Die binnen 5 Stunden entleerte Gesamt-Natriummenge ist bei den operierten Tieren höher und die Gesamt-Chlormenge niedriger, wegen der grossen individuellen Streuung aber ist eine signifikante Differenz nicht nachweisbar. Die Kaliumentleerung ist im Vergleich zu der der Kontrollen nicht wesentlich verändert und der Na/K-Quotient bei den operierten Tieren höher als bei den intakten. Gestiegen erscheint auch die Kreatininentleerung.

Wir haben die bei den oral wasserbelasteten Ratten erhaltenen Werte auch mit den bei mit isotonischer Kochsalzlösung behandelten Tieren gefundenen verglichen. Dabei zeigte sich, dass auf die Wirkung der isotonischen Kochsalzzufuhr die Elektrolytkonzentration in allen drei Versuchsgruppen signifikant höhere Werte lieferte. Desgleichen ist auch die Kaliumkonzentration und die Gesamt-Kaliumentleerung erhöht. Der Na/K-Quotient steigt, während die Kreatininentleerung — unabhängig davon, ob die Tiere oral mit Leitungswasser oder aber mit isotonischer Kochsalzlösung belastet worden waren — keine nennenswerte Änderung erfährt. Nach Verabreichung von isotonischer Kochsalzlösung entleeren die intakten Ratten weniger Urin als die mit Leitungswasser belasteten.

In dieser Versuchsreihe zeigt auch die Urinmenge der operierten Tiere, die isotonische NaCl-Lösung erhalten hatten, abnehmende Tendenz gegenüber den mit Wasser hydrierten, allerdings erscheint diese Verminderung nur von geringerem Ausmass zu sein.

Die Ergebnisse der mehr als drei Wochen nach der Operation durchgeführten Diureseversuche sind an *Tabelle 4* dargestellt. Aus der Tabelle geht hervor, dass die Ratten mit transplanterter Adenohypophyse sich ähnlich verhalten wie die nur

hypophysektomierten. Diese Feststellung gilt sowohl für die orale Zufuhr von Leitungswasser als auch von physiologischer Kochsalzlösung. Nach oraler Wasserdarreichung entleeren die operierten Tiere wesentlich weniger Urin, und diese Abweichung von den Befunden der Kontrollen ist ausgesprochen signifikant. Die Natrium- und Chlorkonzentration ist bei den operierten Tieren nicht wesentlich verändert, die Kaliumkonzentration gestaltet sich etwas höher. Ein signifikanter Unterschied aber ist lediglich zwischen den nur hypophysektomierten Tieren und denen der intakten Gruppe zu beobachten. Die binnen 5 Stunden entleerte Gesamt-Natrium- und Gesamt-Chlormenge ist bei den operierten Tieren signifikant geringer. Niedrigere Werte werden auch bezüglich der entleerten Gesamt-Kaliummenge gemessen, doch ist diese Abweichung nur zwischen Tieren mit transplantierten Adenohypophysen und intakten Kontrollen als signifikant zu betrachten. Der Na/K-Quotient scheint in den operierten Gruppen niedriger, eine Signifikanz besteht nur zwischen der hypophysektomierten und der intakten Gruppe. Die binnen 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht umgerechnete und in mg ausgedrückte Gesamt-Kreatininmenge erweist sich bei den operierten Gruppen als geringer. Eine signifikante Abweichung ist aber nur zwischen den Kontroll- und den nur hypophysektomierten Tieren zu beobachten. Bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren wird innerhalb von 5 Stunden ebenfalls weniger Kreatinin entleert, doch ist wegen der grösseren individuellen Streuung die Differenz keine signifikante.

Nach oraler Zufuhr von isotonischer Kochsalzlösung war im Vergleich zu den Kontrolltieren die Urinmenge bei den operierten Ratten vermindert. Die Natrium-, Kalium- und Chlorkonzentration ist geringer, doch sind diese Abweichungen — ausgenommen die Chlorkonzentration bei den intakten und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Gruppen — nicht signifikant. Ähnlich, wie nach der Wasserbelastung nimmt auch nach oraler Zufuhr von physiologischer Kochsalzlösung in den operierten Gruppen — gegenüber den Werten bei den intakten Tieren — die Gesamt-Natrium-, -Kalium-, und -Chlormenge ab. Der Na/K-Quotient ist bei den operierten Tieren höher, ein signifikanter Unterschied ist jedoch nur zwischen den intakten und hypophysektomierten Gruppen zu beobachten. Die auf 100 g Körpergewicht umgerechnete, binnen 5 Stunden entleerte, in mg ausgedrückte Kreatininmenge zeigt im Verhältnis zu den intakten Tieren in beiden operierten Gruppen eine signifikante Verminderung.

Ein Vergleich der nach oraler Verabreichung von Leitungswasser bzw. isotonischer NaCl-Lösung bei den einzelnen Gruppen beobachteten Unterschiede lässt feststellen, dass die intakten Tiere im Falle einer Salzzufuhr weniger Urin entleeren. In der weitgehend verringerten Urinmenge der seit mehreren Wochen operierten Tiere besteht kein wesentlicher Unterschied, ob die Tiere nun mit Leitungswasser, oder aber mit physiologischer Kochsalzlösung belastet wurden. Die Natrium- und Chlorkonzentration des Urins steigt auch bei den operierten Tieren erheblich, wenn sie anstatt Leitungswasser physiologische Kochsalzlösung erhalten. Die Erhöhung der Kaliumkonzentration dagegen ist nur bei den intakten Tieren eine ausgesprochene. Die Analyse der Gesamtmenge an entleerten Elektrolyten berechtigt zu ähnlichen Schlussfolgerungen: die operierten Tiere entleeren nach Einverleibung von isotonischer Kochsalzlösung signifikant mehr Natrium und Chlor, auch die entleerte Gesamt-Kaliummenge scheint vermehrt, doch entbehrt dieser Unterschied bei der mathematischen Bewertung der Signifikanz. Der Na/K-Quotient erfährt auf die Wirkung der oralen Verabfolgung von isotonischer Kochsalzlösung in allen drei Gruppen eine Erhöhung. Die Unterschiede scheinen bei den operierten Ratten ausgeprägter. In der

entleerten Kreatininmenge der mit Wasser bzw. mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tiere waren wesentliche Unterschiede nicht zu verzeichnen.

Diese Versuche lassen feststellen, dass die Entfernung der Hypophyse auf die Wasser- und Salzentleerung von Ratten von bedeutendem Einfluss ist. Zwei Tage nach der Operation ist noch eine normale diuretische Reaktion auslösbar (in dieser Versuchsreihe war die vorübergehende postoperative polyurische Phase nicht nachweisbar), die Natriumkonzentration des Urins und die binnen 5 Stunden entleerte Gesamt-Natriummenge ist leicht erhöht, während die Kalium- und Chlorkonzentration bzw. die entleerte Gesamt-Kalium- und -Chlormenge — bei mässig gesteigerter Kreatininentleerung — im wesentlichen unverändert bleibt. Zwei Tage nach der Operation und ähnlich wie die intakten Ratten entleeren — ebenso wie die mit Leitungswasser hydrierten — auch die mit physiologischer Natriumchloridlösung behandelten, hypophysektomierten Ratten mehr Natrium, Kalium und Chlor.

Mehrere Wochen nach der Hypophysektomie aber sind Wasser- und Salzentleerung erheblich verändert. Bei den hypophysektomierten Ratten war nämlich — in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren — (149, 177, 225, 710, 1078, 1225) — eine diuretische Reaktion nicht auszulösen, und neben einer den Kontrollen entsprechenden Elektrolytkonzentration und herabgesetzten Kreatininentleerung war die Gesamt-Natrium-, -Kalium- und Chlormenge ausgesprochen verringert. Die diuretische Reaktion kam auch bei Einverleibung von isotonischer Kochsalzlösung nicht zustande und — obwohl unter solchen Umständen die Natrium- und Chlorkonzentration, sowie die entleerte Gesamtmenge dieser Elektrolyte, gegenüber den bei mit Leitungswasser hydrierten, hypophysektomierten Ratten erhöht war, — erwies sie sich gegenüber der bei den intakten Tieren, die isotonische Kochsalzlösung erhalten hatten, als wesentlich niedriger. Erwähnenswert ist, dass — während bei intakten, bzw. zwei Tage nach der Hypophysektomie untersuchten Ratten die Kaliumentleerung nach oraler Verabreichung von isotonischer Kochsalzlösung charakteristisch erhöht ist —, eine derartige Vermehrung mehrere Wochen nach der Entfernung der Hypophyse im Anschluss an die Einführung der isotonischen Kochsalzlösung ausbleibt. Dieser Befund steht im Einklang mit der Feststellung von BRUNNER und Mitarbeitern (177).

Die Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Wasser- und Salzentleerung der Ratten mit transplantierten Adenohypophysen unter den angewandten Versuchsbedingungen im wesentlichen mit den bei nur hypophysektomierten Tieren gefundenen Werten im wesentlichen übereinstimmt. Somit scheint die Adenohypophyse zur Entfaltung ihres Effektes auf die Wasser- und Salzentleerung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen unbedingt zu bedürfen.

Die durchgeführten Untersuchungen geben keine Antwort auf die Frage, über welchen Mechanismus die herabgesetzte Salzentleerung nach der Hypophysektomie zustande kommt. Eigentlich sind hier zwei Möglichkeiten vorstellbar: 1. eine herabgesetzte glomeruläre Filtration und 2. eine gesteigerte tubuläre Reabsorption. Bekanntlich ist die glomeruläre Filtration bei hypophysektomierten Tieren und an Hypopituitarismus leidenden Menschen herabgesetzt (149, 609, 662, 1078, 1079, 1420, 1422, 1423) und — wenn wir auch in der vorliegenden Versuchsserie Clearance-Untersuchungen nicht angestellt haben, deutet doch auch die Verminderung der ausgeschiedenen Kreatininmenge auf die Möglichkeit eines solchen Mechanismus hin. Die in der Filtration eingetretenen geringgradigen Verschiebungen können eine beträchtliche Veränderung der Wasser- und Salzentleerung zur Folge haben (1085, 1233, 1235). Demnach ist der in Verbindung mit der Hypophysektomie, bzw. der Adenohypophysentransplantation beobachteten herabgesetzten Elektrolytentleerung den hämodynamischen

Faktoren eine wichtige Rolle beizumessen. Die Regulation der renalen Elektrolytentleerung ist ein überaus komplizierter, und in seinen Einzelheiten heute noch wenig geklärter Vorgang. In der Regulation wird verschiedenerseits (450, 531, 771, 1337, 1338) — unabhängig von den hämodynamischen Veränderungen — die Bedeutung der sich auf die Tubuli auswirkenden Faktoren betont. Zu dieser Frage können wir auf Grund der erörterten Versuchsreihe nicht Stellung nehmen, doch sei bemerkt, dass unsere Untersuchungen die Möglichkeit, dass in der Entwicklung der beobachteten Abweichungen auch tubuläre Faktoren mitbeteiligt waren, nicht ausschliessen. Unterstützt wird diese Vermutung auch durch jene Angaben, denen zufolge in den tubulären Epithelzellen hypophysektomierter Tiere biochemische und histochemische Veränderungen aufzufinden sind (189, 406, 408, 1351).

Es steht ausser Zweifel, dass in der Regulation der Nierenfunktion auch dem Nervensystem eine wichtige Rolle zukommt (507, 1408). Die Schädigung gewisser Gehirnregionen (18, 27, 157, 241, 643, 668, 723, 1310, 1377, 1448), bzw. elektrische Reizung bestimmter Gehirngebiete (629, 630) kann auch zu Abweichungen im Salz- und Wasserhaushalt führen. Es ist bekannt, dass die denervierte Niere mehr Urin ausscheidet und nebenbei Hypersalurie zur Entwicklung gelangt (76, 429, 1197). Die Bedeutung neuraler Faktoren in der Regulation des renalen Kreislaufes ist allgemein bekannt (532). Die neurale Regulation kann auch auf humorale Mechanismen übertragen werden. Heute kann schon als bewiesen gelten (431, 1285), dass Produktion und Regulation des in der Nierenfunktion hochwichtigen antidiuretischen Hormons einer hypothalamischen Regulation untersteht, indem die Sekretion desselben an die Intaktheit gewisser hypothalamischer Strukturen gebunden ist. Cerebrale Läsionen können gesteigerte ADH-Mobilisation und somit Wasserretention — und als Folge davon Hyponaträmie — bewirken (207, 519, 1223). Unsere eigenen Untersuchungen haben auf eine andere, ebenfalls nur über ein humorales Kettenglied zur Geltung kommende, regulierende Rolle des Diencephalon hingewiesen, da nach unseren Ergebnissen das Zwischenhirn den Wasser- und Salzhaushalt auch unter Zwischenschaltung der Adenohypophyse reguliert.

4. Histomorphologie der transplantierten Adenohypophyse

In Verbindung mit den Untersuchungen über den Wasserstoffwechsel der Ratten mit transplantierten Adenohypophysen erhob sich die Notwendigkeit, auch die transplantierten Adenohypophysen histomorphologisch eingehend zu studieren. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen werden im vorliegenden Kapitel erörtert.

In diesen Versuchen haben wir die Adenohypophyse von Albinoratten beiderlei Geschlechts in die vordere Augenkammer anderer Tiere des gleichen Stammes transplantiert. Die Donoren wurden mittels Dekapitation getötet, ihre Hypophyse sofort herausgenommen und nach Entfernung der Pars nervosa die Vorderlappen halbiert und diese Hälften in Äthernarkose mit Hilfe einer kleinen Lumbalpunktionsnadel den Rezipienten in die vordere Augenkammer transplantiert. Obwohl die Operationen unter sterilen Kautelen vorgenommen wurden, haben wir die zu überpflanzenden Hypophysenstückchen zwecks Infektionsverhütung mit Penicillinlösung behandelt. Bei den Rezipienten wurde in dieser Versuchsreihe vor der Transplantation ein operativer Eingriff (Hypophysektomie) nicht vorgenommen. Diese Versuchsreihe umfasst insgesamt 90 Hypophysentransplantationen. Die Rezipienten wurden 5 Minuten nach Beendigung des Eingriffes, sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 20, 25, 30, 35 bzw.

40 Tage nach der Operation durch Dekapitation getötet. Jede Versuchsgruppe bestand aus 3–6 Ratten. Die Kontrolltiere wurden ebenfalls durch Dekapitation getötet.

Die Transplantate und die eigene Hypophyse der Tiere wurden in 5%igem neutralen Formalin fixiert, dann nach Paraffineinbettung zu 3 μ dicken Serien — schnitten aufgearbeitet. Die transplantierten Drüsenstückchen wurden vor oder nach der Fixierung meist aus der vorderen Augenkammer entfernt, da aus den auch die Linse enthaltenden ganzen Augen gut verwertbare und entsprechend dünne Schnitte nur sehr schwer herzustellen sind.

Zur histologischen und zytologischen Untersuchung der Hypophysen bedienten wir uns der folgenden Methoden:

1. Hämatoxylin-Eosinfärbung,
2. Crooke-Russelsche Modifikation der Malloryschen Trichromfärbung (nach CULLING, 268),
3. Goldberg-Chaikoffsche Trichromfärbung (520),
4. Gepufferte Anilinblau-Eosin-Methode,
5. Perjodsäure-Schiff-Reaktion,
6. Aldehyd-Fuchsin-Methode nach GOMORI (526),
7. Perameisensäure-Alcianblau-Perjodsäure-Schiff-Methode nach ADAMS und PEARSE (5),
8. Paget-Ecclestonsche Aldehyd-Thionin-Perjodsäure-Schiff-Methode (1056).
9. Einarsonsche Chromalaun-Gallocyanin-Methode (373),
10. Methylgrün-Pyroninfärbung nach TREVAN und SHARROCK (1371).

Die Spezifität der beiden letzten, zum Nachweise der Nukleinsäuren dienenden Methoden wurde mit Hilfe der von ERICKSON und Mitarbeitern (390) beschriebenen Perchlorsäureextraktion kontrolliert.

Zunächst wollen wir uns mit der Histologie der Transplantate befassen.

Die 5 Minuten nach der Transplantation in die vordere Augenkammer entfernten Hypophysenstückchen wiesen keinerlei erwähnenswerte histologische Veränderungen auf. Fallweise ist zwar eine geringgradige Auflockerung der Gewebsstruktur wahrzunehmen, aber nichts spricht dafür, dass die Drüsen während der Transplantation wesentliche Schädigungen erlitten hätten.

In den Transplantaten sind einen Tag nach der Operation bereits hochgradige und typische Veränderungen erkennbar. Die dem normalen Parenchym entsprechende Struktur ist meistens aufgelockert und nur in einer 30–240 μ breiten Randzone erhalten. An diesen Partien sind auch zahlreiche dilatierte, mit roten Blutkörperchen angefüllte Kapillaren nachweisbar. Der zentrale Teil der Transplantate geht in Nekrose über; die Zellgrenzen sind verschwommen, die Zellkerne weisen Zeichen von Pyknose, Rhexis und Lyse auf. An den nekrotischen Gebieten werden — als Folge des Zerfalles der Zellkerne — stellenweise auch strukturlose, hämatoxylinophile Kügelchen sichtbar.

Nach zwei Tagen kommt es in dem nekrotisierten zentralen Teil zur totalen Lyse der roten Blutkörperchen, und ausserdem werden sowohl in der überlebenden Randzone, als auch in dem zentralen abgestorbenen Teil polymorphkernige Leukozyteninfiltrationen sichtbar.

Im Laufe der ersten Woche ist das histologische Bild der peripherischen Zone nicht wesentlich verändert, die nekrotischen Teile dagegen werden allmählich umgrenzt und zu Ende der ersten Woche verschwinden auch die polymorphkernigen Leukozyten.

Während der zweiten Woche ist die Vaskularisation des Transplantates durch die Kapillaren der Iris und des Corpus ciliare schon deutlich nachweisbar, die Sinusoide enthalten normale Erythrozyten. Gleichzeitig erscheinen im zentralen Teil Histiozyten

und Monozyten, und allmählich beginnt auch die Einschmelzung des abgestorbenen Gebietes.

Das drei Wochen nach der Operation zustandegekommene histologische Bild erfährt in der Folgezeit schon keine nennenswerten Wandlungen mehr; von nun an besteht das Transplantat aus der randständigen überlebenden Zone und dem zentral liegenden atrophisierten, teils bereits neugebildeten, von kollagenen Fasern durchwebten Bindegewebe.

Die in den ersten Tagen zu beobachtenden Veränderungen hängen zweifellos mit der Ischämie des Transplantates zusammen. Der periphere Teil bleibt infolge der Diffusion des Augenkammerwassers am Leben. Die Tiefe der überlebenden Randzone ist abhängig von dem Grade der die Ernährung der Gewebe sichernden Kammerwasserzirkulation. Ist diese befriedigend, so wird sie tiefer ausfallen, während — sofern die Zirkulation (offenbar infolge des Operationstraumas) in den ersten Stunden schlecht ist, die überlebende Schicht schmal bleibt. Der zentrale Teil ist zu gross dazu, als dass seine Ernährung durch adäquate Diffusion gesichert werden könnte und nekrotisiert daher binnen kurzer Zeit. Die in diesem Teil zustande gekommenen geweblichen Veränderungen entsprechen denjenigen, die wir bei Infarkten der verschiedenen Organe beobachten (Zellkernuntergang, Leukozyteninfiltration, schliesslich Schrumpfung des Gebietes und Vernarbung). Einige Tage nach der Operation wird das Transplantat von der Iris her vaskularisiert und dadurch die Ernährung der oberflächlichen Schicht begünstigt, langdauerndes Überleben und Organisierung der nekrotisierten Teile gesichert.

Der ganze geschilderte Vorgang erinnert an das, was wir im Falle der post partum-Hypophysennekrose bzw. in der menschlichen oder tierischen Hypophyse nach vorangegangener Stiellädierung sehen. Unter solchen Umständen bleibt jene schmale Oberflächenschicht der Hypophyse intakt, deren Ernährung durch Diffusion aus den benachbarten intakten Geweben gesichert ist (63, 275—280, 546, 653, 798, 807, 1189, 1250, 1253, 1255).

In Verbindung mit den histologischen Untersuchungen der Transplantate tauchte auch die Frage einer eventuellen Regenerationsfähigkeit der transplantierten Drüsenzellen auf. Eine wesentliche Frage ist, ob die Grösse der überlebenden peripherischen Zone in den auf die Transplantation folgenden Wochen unverändert bleibt oder aber infolge echter Hyperplasie sich verbreitert.

Die Untersuchung zeigt, dass die Grösse der Transplantate innerhalb der ganzen Versuchsgruppe stark variiert. Makroskopische Betrachtung des Auges der Tiere lässt eine Vergrösserung des Transplantates nicht feststellen; es hat sogar den Anschein, als ob die durchschnittliche Grösse der überpflanzten Drüsenstückchen im Laufe des Versuches progressiv kleiner würde. Eine grosse Schwierigkeit bedeutet es, dass hier eher nur eine subjektive Beurteilung möglich ist, weil die Transplantate mit ihrer Umgebung sozusagen unzertrennbar verwachsen sind und so eine vollkommene Isolierung bzw. genaue Gewichtsermittlung praktisch nicht zu verwirklichen ist. Aus diesem Grunde haben wir die Breite der überlebenden Zone in den einzelnen Versuchsgruppen mit Hilfe verschiedener histologischer Messungen registriert. (Diese Untersuchungen erfolgten nach Paraffineinbettung, die bekanntlich mit einer Schrumpfung einhergeht, sodass die Werte hinter den bei frischen Geweben zu erwartenden zurückbleiben. Dieser störende Umstand kann aber, da er ja bei dem Kontrollmaterial ebenso zur Geltung kommt, vernachlässigt werden.)

Die Dicke der lebenden Randzone wurde in jedem Schnitt an 5—10 Stellen mittels Okularmikrometer gemessen, wobei die tangential getroffenen Schnitte ausser acht

gelassen wurden. Auf Grund wiederholter Messungen mehrerer Präparate aus ein und demselben Block konnten wir feststellen, dass die Variation der Mittelwerte 15 μ nicht überschreitet.

Zwecks Ermittlung der Zellkerngrösse in der überlebenden Zone haben wir in sechs Kontrollhypophysen, sowie in sechs 3–6 Wochen alter Transplantaten die beiden grössten Durchmesser von je 100 Zellkernen mit dem Okularmikrometer gemessen. Wiederholte Messung der verschiedenen aus dem gleichen Block stammenden Schnitte ergab eine Fehlergrenze von 0,14 μ .

Zur Darstellung der Zellgrösse wurde ausserdem in jedem Schnitt an fünf verschiedenen Stellen von je 0,01 mm² Ausdehnung die Zahl der Zellkerne bestimmt.

Die Messungs- und Zählungsergebnisse sind an *Tabelle 5* dargestellt. Wie ersichtlich, weist die Dicke der überlebenden Zone ziemlich grosse Schwankungen auf. Diese Unterschiede sind unabhängig vom Alter des Transplantats: am zweiten Versuchstage

TABELLE 5

		Normale Hypophysen	Transplantierte Hypophysen		
			1–7 Tage	8–14 Tage	20–40 Tage
			nach der Transplantation		
Dicke des überlebenden Randsaumes in Mikron	Durchschnitt	—	90	100	125
	Variationsbreite	—	30–240	40–360	50–200
Zellkern—Durchmesser in Mikron	Durchschnitt	5,0	—	—	4,5
	Variationsbreite	4,8–5,5	—	—	4,3–4,6
Zahl der Zellkerne in 0,01 mm ²	Durchschnitt	105	89	107	123
	Variationsbreite	79–121	75–107	100–114	111–161

können die gleichen Variationen vorkommen wie 30 Tage nach der Transplantation. Die individuellen Abweichungen von den Durchschnittswerten sind hinsichtlich der auf eine Gebietseinheit entfallenden Zellenzahl und der Durchmesser der Kerne bereits wesentlich geringere. Wenn auch den Durchschnittswerten — in Anbetracht der grossen Streuungen — eine allzu grosse Bedeutung nicht beigemessen werden kann, ist doch zu bemerken, dass — sofern während der Versuchsdauer in der Zellenzahl der Transplantate eine wesentliche Zunahme erfolgt wäre, dies auch die Messungen selbst zum Ausdruck gebracht haben würden. Wird die mathematische Berechnung auf Grund der Dicke der überlebenden Randzone und der pro Gebietseinheit berechneten Zellenzahl vorgenommen, so scheint die Zahl der auf eine Flächeneinheit entfallenden Zellen während der sechswöchigen Versuchsdauer allmählich von 100 auf 150 gestiegen zu sein. Während dieser Periode ist aber die Oberfläche des ganzen Transplantats wegen

der Schrumpfung und Narbenbildung des zentralen Teils verringert, so dass im wesentlichen die Gesamtzahl der Zellen in der überlebenden Zone am zweiten und vierzigsten Tagen ungefähr die gleiche ist. Eine eindeutige mathematische Signifikanz ist bei den Durchschnittswerten der einzelnen Gruppen nicht feststellbar, doch zeigt

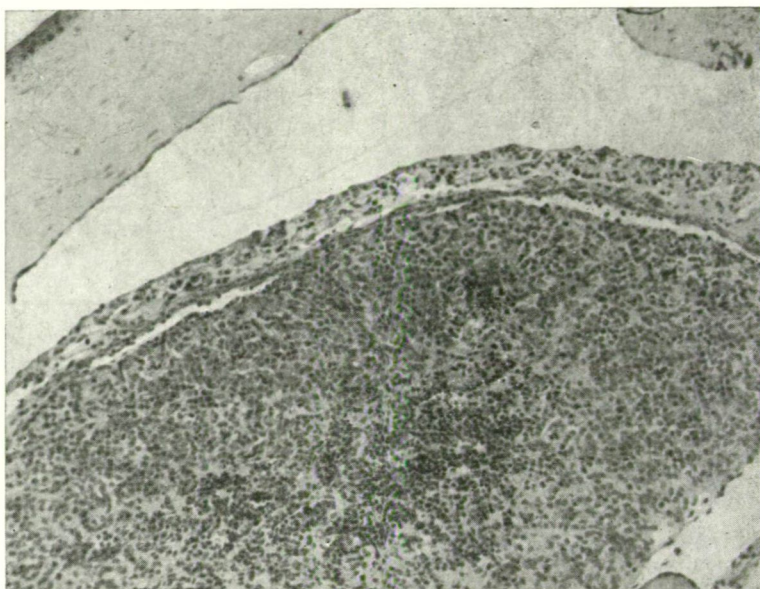


Abb. 6.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Mehr als einen Monat nach der Transplantation. Goldberg-Chaikoffsche Trichromfärbung. 96 \times .

sich, dass in der lebenden Randzone des Transplantats eine wesentliche Hyperplasie nicht zustande kommt.

Eine andere Methode zum Studium der Frage der Hyperplasie ist die Untersuchung der mitotischen Aktivität der überlebenden Schicht zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation. Die in den ersten paar Tagen nach der Operation im Transplantat zu beobachtenden Kernreste und polymorphkernigen Leukozyten erschweren die Erkennung der echten Mitosen, später aber ist dies ohne weiteres möglich. Zu diesem Zweck haben wir die gesamten Serienschnitte, die aus den einzelnen Transplantaten hergestellt wurden, sorgfältig untersucht, konnten aber nur eine einzige Mitose in einem 5 Tage alten Transplantat beobachten. Zur Kontrolle wurden 20 normale Rattenhypophysen untersucht, auch in diesem Material konnte nur eine einzige Kernteilung gesichtet werden. Ähnlich wie die Messungsdaten beweisen auch diese Ergebnisse, dass in der transplantierten Adenohypophyse — zumindest in den ersten 6 Wochen — eine wesentliche Regeneration nicht stattfindet. Das Problem der Fähigkeit der Adenohypophyse zur Hyperplasie ist sowohl von theoretischem als auch von praktischem Gesichtspunkte überaus bedeutungsvoll. Vielumstritten ist so die Frage, ob beim Menschen im Falle einer — infolge verschiedener Ursachen eintretenden — hochgradigen Zerstörung der Pars distalis die kleinen überlebenden Parenchympartikel einer Regeneration fähig sind oder nicht. Die zur Lösung des Problems von mehreren

Autoren vorgenommene experimentelle inkomplette Hypophysektomie hat aber zu widersprechenden Ergebnissen geführt. RIDDLE, SMITH und MORGAN (1145) haben bei Tauben, und SMITH (1288), sowie WEINBREN und FITSCHEN (1405) bei Ratten Zeichen einer Regeneration in dem erhalten gebliebenen intakten Hypophysengewebe nicht beobachtet. REISS, EPSTEIN und GÖTHE (1125) dagegen teilen als Ergebnisse ihrer Untersuchungen an Ratten, ebenso wie DANIEL und PRICHARD (279) an Ziegen, die aktive Regeneration der überlebenden Pars distalis-Teile mit.

Wir selbst haben die Frage der Regeneration nicht an der in der Sella verbliebenen Resten, sondern im überlebenden Gewebe der transplantierten Drüse untersucht. In ähnlichen Untersuchungen haben SIPERSTEIN und GREER (1273) die ins Auge von Mäusen transplantierte Hypophyse studiert und gefunden, dass in den Transplantaten neben intensiver Hyperplasie und Hypertrophie des Gewebes in der zweiten Woche zahlreiche Kernteilungen nachweisbar sind. Diese Autoren machen aber über die Grösse des Implantates nur geringe Angaben und ihre Daten sind zur Bekräftigung ihrer Hypothese anzulänglich. NIKITOVITCH-WINER und EVERETT (1039) haben in der unter die Nierenkapsel transplantierten Hypophyse von Ratten in der ersten Woche zahlreiche Kernteilungen gesehen und auch ein Gewebswachstum beobachtet, zahlenmässige Angaben aber nicht mitgeteilt. Die Resultate unserer Versuche sprechen — im Gegen-

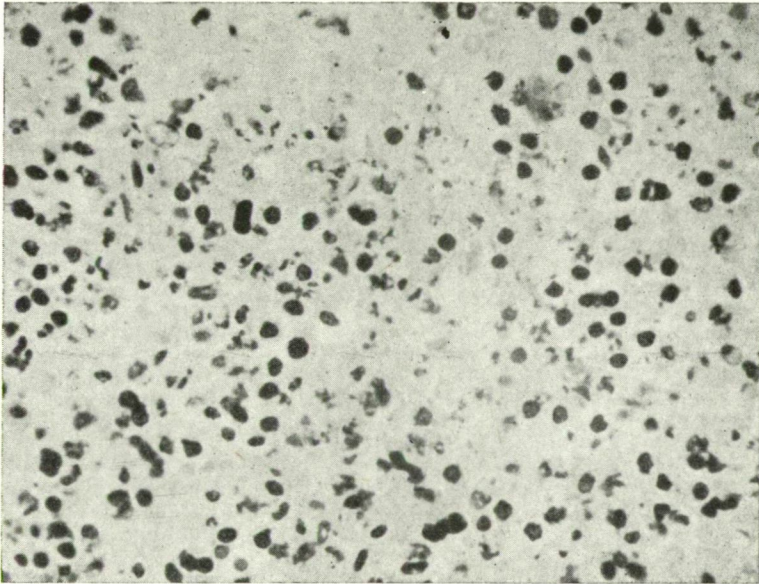


Abb. 7.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Nekrose und intensive Inflammation, Leukozyteninfiltration. Einen Tag nach der Operation. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 540 \times .

satz zu den erwähnten Befunden — dafür, dass in der transplantierten Drüse eine bewertbare Hyperplasie nicht besteht. Auf Grund der Messungs- und Berechnungsdaten ist die endgültige Grösse des Transplantates bereits einige Stunden nach der Überpflanzung entschieden und hängt ausschliesslich vom Grade der Ernährung des

Gewebes sichernden Diffusion des Kammerwassers ab. In späteren Stadien verändert sich somit die Breite der überlebenden Zone schon nicht mehr und in der Grösse des ganzen Transplantates verursacht auch nur die Schrumpfung und Vernarbung des abgestorbenen zentralen Teiles Abweichungen. Da ein Ersatz der nekrotisierten Gebiete durch Hyperplasie nicht stattfindet, ist die Menge des lebenden Hypophysengewebes eine weitaus geringere als die ursprünglich implantierte. Die Reduktion des Volums des lebenden Gewebes kann — unabhängig von der Unterbrechung der hypothalami-

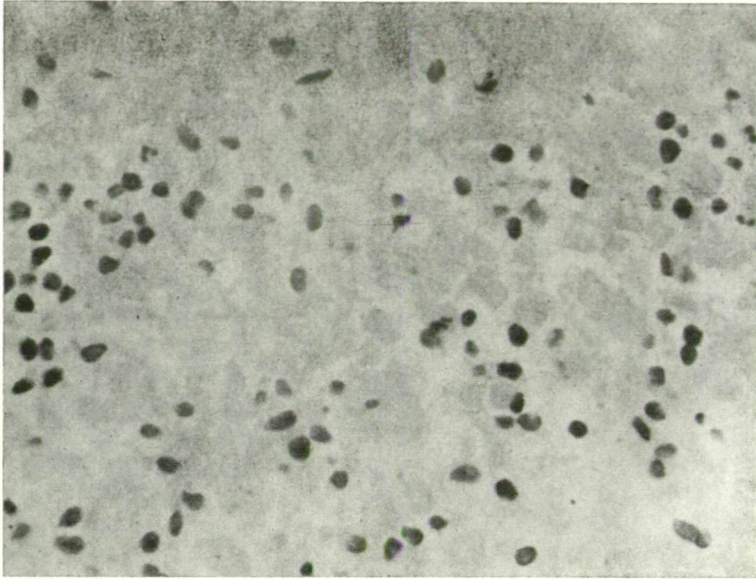


Abb. 8.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Die Drüsenzellen sind nekrotisiert. Zwei Tage nach der Operation. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 540 \times .

schen Verbindungen — einen wesentlichen Faktor in der Herabsetzung der Troph-Hormonproduktion darstellen. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten auch BARNETT und GREEP (63) sowie CAMPBELL (198), die betonen, dass im Falle von inkompletter Zerstörung der Hypophyse zwischen der Sekretion der Troph-Hormone und der Grösse des bestehenbleibenden intakten Parenchyms ein quantitatives Verhältnis besteht.

Das zytomorphologische Bild der Hypophysentransplantate kann möglicherweise wichtige Hinweise bzgl. des funktionellen Zustandes geben, daher hielten wir es für wesentlich, uns nach der Bekanntgabe der in den transplantierten Drüsen zu beobachtenden histologischen Veränderungen und dem Studium der Regenerationsfrage auch mit den feineren zytomorphologischen Veränderungen zu befassen. Bevor wir jedoch an die Erörterung der in den transplantierten Drüsen vor sich gehenden Veränderungen gehen, müssen notwendigerweise zunächst einmal die zytologischen Charakteristika der Zelltypen der normalen Adenohypophyse kurz skizziert werden.

In der normalen Rattenhypophyse haben wir von den Zelltypen der Pars distalis die chromophoben und azidophilen Zellen mit einfachen histologischen Verfahren

(Hämatoxylin-Eosinfärbung, Trichromfärbung usw.) untersucht. Einzelne Autoren (299, 1195) teilen die azidophilen Zellen in zwei Gruppen: fuchsinophile und orangeophile Zellen; wir haben in unseren Versuchen derartige Untertypen nicht mit Sicherheit unterscheiden können. Die Zahl der basophilen Zellen bleibt weit hinter der der chromophoben und azidophilen zurück, ihr Plasma ist mit Anilinblau gut färbbar. Erleichtert wird ihre Erkennung vielfach durch die perinukleär nachweisbaren sogenannten Golgi-Schatten. Die basophilen Zellen lassen zwei Gruppen unterscheiden:

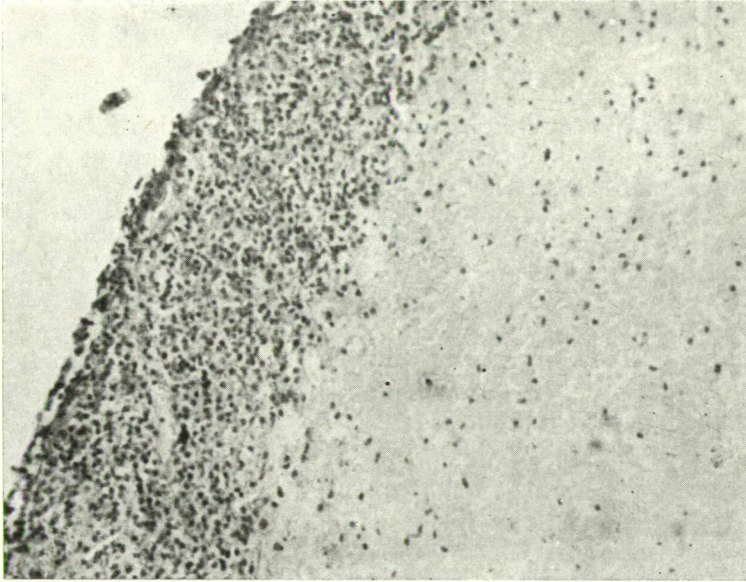


Abb. 9.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Zentrale Nekrose. Breitere intakte peripherische Zone. Fünf Tage nach der Operation. 192 \times .

kleine polygonale, grossenteils am zentralen Teil der Pars distalis gelegenen Beta-Zellen und die bedeutend grösseren, runden oder ovalen, in ihrem Zytoplasma grobe granulierten Delta-Basophilen, die vornehmlich in den peripherischen Gebieten der Drüse sichtbar sind. Die simultane Differenzierung dieser beiden Zellarten kann durch spezielle Färbeverfahren erleichtert werden, wie zum Beispiel mit der von PAGET und ECCLESTON (1056) ausgearbeiteten Methode, bei der die Beta-Zellen sich eher mit Aldehyd-Thionin färben, während die Delta-Basophilen eher der Pas-Reaktion zugänglich sind. Das Aldehyd-Fuchsin-Verfahren von GOMORI (526) gab neben den Beta-Basophilen meistens auch im Zytoplasma der Delta-Basophilen eine positive Reaktion. Nach den Literaturangaben erzeugen die Beta-Zellen das thyreotrophe Hormon und die Delta-Basophilen das gonadotrophe Hormon (579, 1100—1102). PURVES und GRIESBACH berichten in einer späteren Arbeit (1103), dass die Gonadotroph-Basophilen auf Grund ihrer Morphologie noch in zwei weitere Untergruppen geteilt werden können: in FSH und in LH produzierende Zellen. Im Laufe unserer eigenen Versuche blieb eine überzeugende Trennung dieser beiden Untergruppen undurchführbar.

ADAMS und PEARSE (5) geben in ihrer Arbeit über die Klassifizierung eine von der vorigen abweichende Gruppierung an. Sie differenzieren mit Hilfe der Perameisensäure-Alcianblau-Perjodsäure-Schiff-Methode sogenannte S-Granula bzw. R-Granula enthaltende Zellen; das Verhältnis derselben zu den Beta- bzw. Delta-Zellen ist noch nicht geklärt. Wir haben mit der Methode von ADAMS und PEARSE (5) bei dem Versuch einer Differenzierung der basophilen Zellen keine verwertbaren Ergebnisse erhalten können. Zu ähnlichen Feststellungen kam unlängst auch SWETTENHAM (1326); er fand, dass diese Methode im Falle von Rattenhypophysen nur bei Anwendung von gepufferter Perameisensäure gute Resultate liefert.

Mit der zum Nachweise der Nukleinsäuren durchgeführten Methylgrün-Pyroninmethode werden nur im Zytoplasma sehr weniger (1–5%) Zellen gefärbte Granula sichtbar. Da diese sich aber auch nach Extraktion mit Perchlorsäure unverändert färben, ist es höchst fraglich, ob in der Tat von Ribonukleinsäure die Rede ist. Auf Grund unserer Untersuchungen ist die pyroninophile Granulation für keinen einzigen Zelltyp der Adenohypophyse charakteristisch. Diese Feststellung steht in vollem Einklang mit den Beobachtungen von DESCLIN (313) sowie GRAUMANN und HINRICHSSEN (535). Mit der Chromalaun-Gallocyaninmethode konnten wir im Zytoplasma eine Positivität aufweisende Granulation überzeugendermassen nicht nachweisen.

In der eigenen Hypophyse der über ein Transplantat verfügenden Ratten konnten während des Versuches nennenswerte Abweichungen nicht beobachtet werden. Die eventuell wahrnehmbaren geringgradigen individuellen Veränderungen sind nicht grösser als die bei den Kontrollratten im Vorderlappen beobachteten.

Im folgenden werden wir auch auf die Beschreibung der in der transplantierten Drüse anzutreffenden zytomorphologischen Veränderungen eingehen.

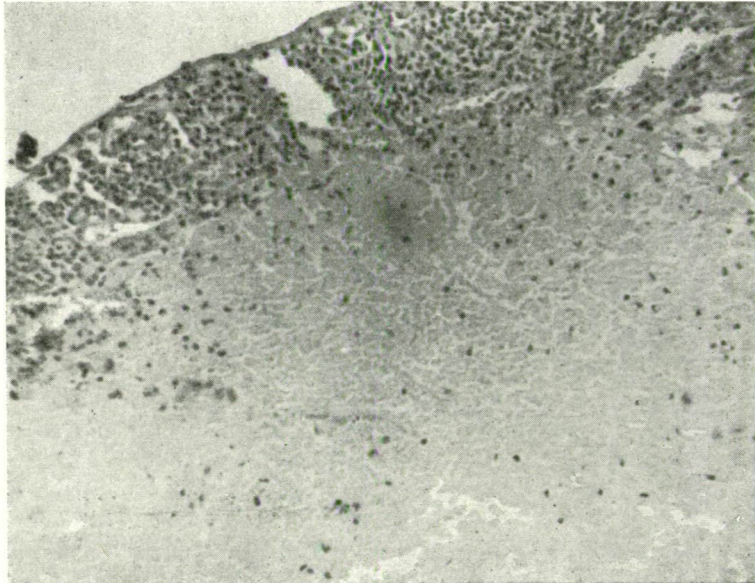


Abb. 10.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Ausgedehnte zentrale Nekrose. Sechs Tage nach der Operation. 192 \times .

In unseren weiteren Erörterungen werden wir uns nur mit der Zytomorphologie der peripherischen überlebenden Zone befassen, ohne die in den abgestorbenen Schichten gefundenen Veränderungen näher zu berühren.

In der ersten Woche nach der Transplantation kommt es zur progressiven Abnahme der basophilen und azidophilen Zellen und in der zweiten Woche tritt nahezu totale Degranulation der meisten chromophilen Elemente ein. In der vierten bis sechsten Woche enthalten die Transplantate schon keine basophilen Zellen mehr, höchstens sind in etwa 10% der Fälle in vereinzelt geschrumpften Zellen wenige basophile Granula vom Beta-Typ anzutreffen. Auch die Zahl der azidophilen Zellen ist weitgehend herabgesetzt, eine eosinophile Granulation wird nur in einem Drittel der Transplantate — in etwa 2% der gesamten Zellen — sichtbar. Die überwiegende Mehrzahl der Zellen zeigt das morphologische Bild der Chromophoben.

SIPERSTEIN und GREER (1273) fanden in Mäusehypophysentransplantaten in den ersten Wochen nach der Transplantation die Zahl der ribonukleinsäurehaltigen Zellen vermehrt. Unsere Untersuchungen lassen eine Bekräftigung dieses Befundes nicht zu: in den Transplantaten war das Verhältnis der pyroninophile Granulation aufweisenden Zellen das gleiche wie in den Kontrollhypophysen. Die pyroninophile Substanz ist auch in diesem Falle grösstenteils refraktär gegenüber der Perchlorsäureextraktion. Erwähnt sei auch, dass bei Anwendung des Chromalaun-Gallocyaninverfahrens das Zytoplasma keine positive Reaktion gab.

Nach Überpflanzung der Hypophyse in die vordere Augenkammer nicht hypophysektomierter Rezipienten fanden SIPERSTEIN und GREER (1273) eine hochgradige Degranulation der chromophilen Zellen vor. Diese Abweichung beobachteten auch wir in unseren früheren Untersuchungen (788) bei den in die vordere Augenkammer

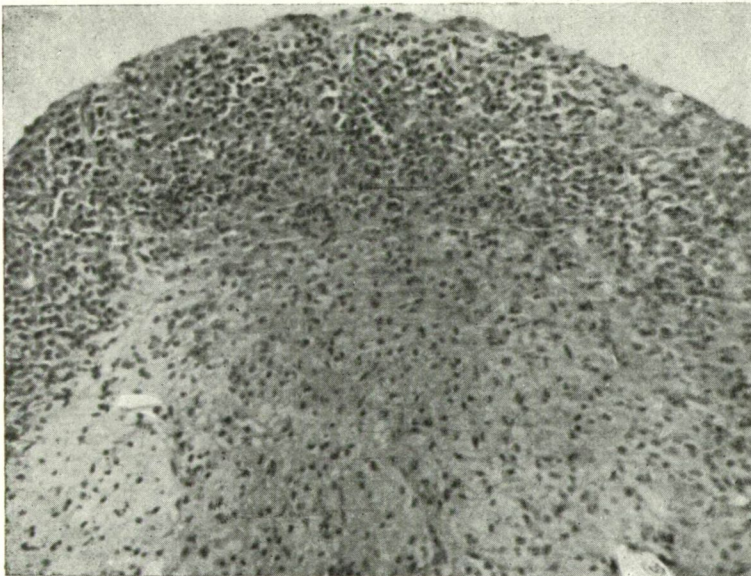


Abb. 11.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Beginnende zentrale Fibrose. Sieben Tage nach der Operation. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

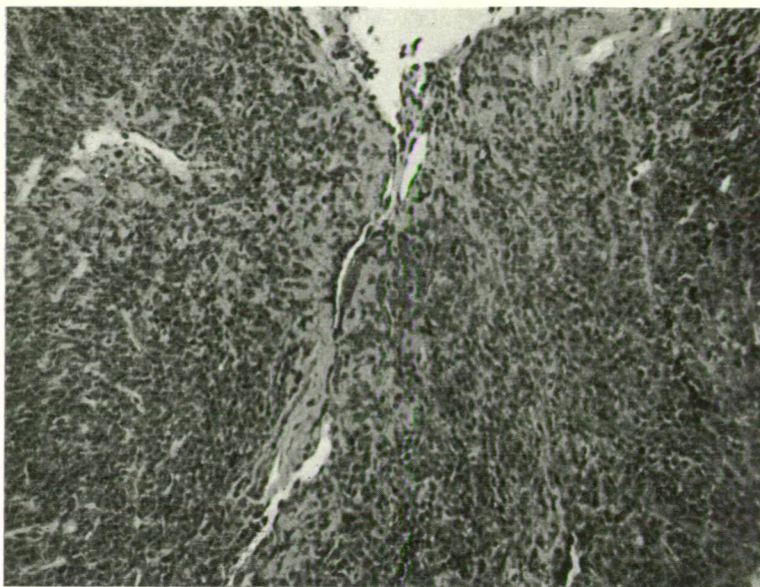


Abb. 12.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Die Drüse ist von fibrotischen Bündeln durchzogen. Drei Wochen nach der Operation. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

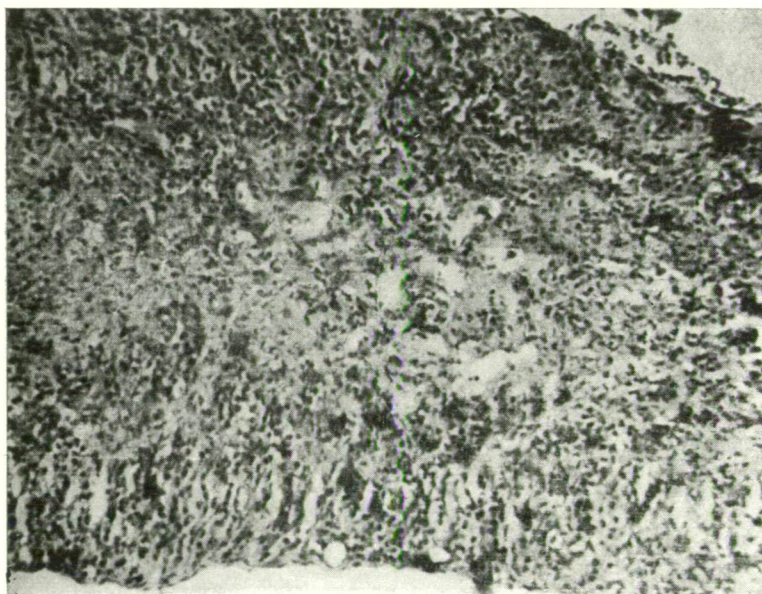


Abb. 13.: Adenohypophysentransplantat in der vorderen Augenkammer. Ausgesprochene zentrale Fibrose. Einen Monat nach der Operation. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

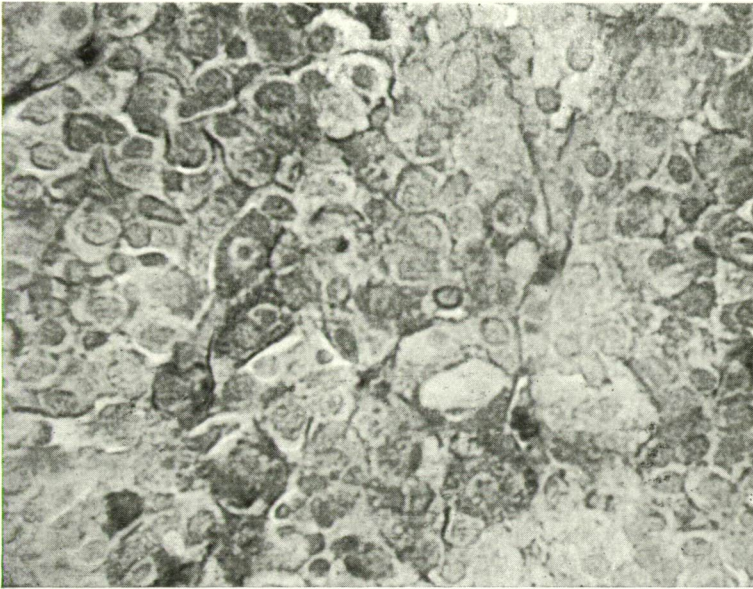


Abb. 14.: Adenohypophyse einer Kontrollratte mit chromophilen Zellen. Goldberg-Chaikoffsche Trichromfärbung. 540 \times .

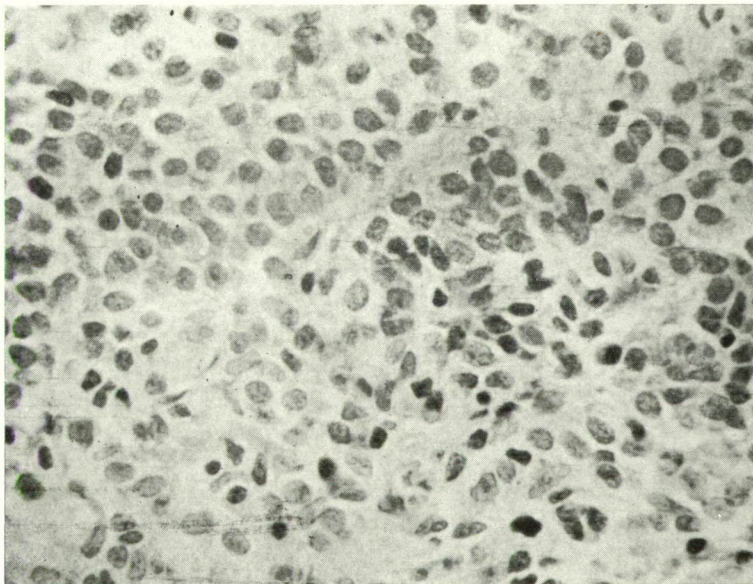


Abb. 15.: Adenohypophysientransplantat in der vorderen Augenkammer. Mehr als einen Monat nach der Operation. Chromophobes Bild, die chromophilen Zellen sind degranuliert. Goldberg-Chaikoffsche Trichromfärbung. 540 \times .

hypophysektomierter Ratten autotransplantierten Adenohypophysen. Über ähnliche Befunde berichten auch NIKITOVITCH—WINER und EVERETT (1039), die allerdings den Vorderlappen unter die Nierenkapsel verpflanzt hatten. Auf Grund dieser Angaben ist also die Degranulationserscheinung weder mit einer gegen das Hypophysengewebe der Donoren entwickelten Immunreaktion, noch mit der Anwesenheit der eigenen Hypophyse der Rezipienten, oder mit dem Funktionszustande der endokrinen Organe zu erklären und auch die Stelle, an welcher die Transplantation erfolgte, kann als ätiologischer Faktor nicht in Frage kommen.

In früheren Untersuchungen (788) fanden wir, dass grosse Cortisongaben eine Regranulation der Basophilen zeitigen, welche durch simultane Oestrogendarreichung zu verhindern ist (789). Oestrogen oder Thyroxyn allein rufen im zytologischen Bilde des Transplantates keinerlei Änderung hervor (777).

Eine überaus wichtige Frage ist, inwiefern die Degranulation mit dem Fehlen der im Hypothalamus erzeugten Faktoren zusammenhängt. NIKITOVITCH—WINER und EVERETT (1039) haben die unter die Nierenkapsel transplantierte Hypophyse in die Sella turcica reponiert und gefunden, dass nach der Entwicklung der unmittelbaren vaskulären Verbindungen mit der Eminentia medialis die basophilen Zellen erneut in der Drüse erschienen. Dies deutet darauf hin, dass die obigen zytologischen Veränderungen durch die vom Hypothalamus produzierten, und mit dem Blutstrom in die retransplantierten Gewebe gelangenden Mediatorstoffe bewirkt wurden, welche Ansicht auch dadurch unterstützt wird, dass die retransplantierte Drüse auch ihr Funktionsvermögen teilweise zurückerlangt (1038), da es bei solchen Tieren erneut zum Oestrus kommt. Auf die Bedeutung der vaskulären Verbindung mit dem Hypothalamus weisen auch die Versuche von HARRIS und JACOBSON (539) hin, die fanden, dass bei hypophysektomierten Ratten die unter den Lobus temporalis verpflanzte Hypophyse funktionell inaktiv ist, die unter die Eminentia medialis transplantierte Drüse aber Troph-Hormone sezerniert.

Überaus wichtig wäre zu untersuchen, ob die Funktion und oder normale Struktur der ins Auge transplantierten Hypophyse durch serienweise Implantation von Hypothalamusstückchen in die vordere Augenkammer oder lokale Applikation von Hypothalamusextrakten wiederhergestellt werden kann. Untersuchungen in dieser Richtung haben wir bereits eingeleitet und unsere bisherigen Versuche (777) zeigten, dass auf die Wirkung grosser Pitressingaben in der transplantierten Drüse wesentliche zytomorphologische Veränderungen nicht eintreten; das histologische Bild bleibt auch weiter degranuliert, eine Regranulation der Basophilen Zellen kommt nicht zustande.

Es muss betont werden, dass die geschilderten Untersuchungen mit homotransplantierten Drüsen erfolgten, das heisst bei den Versuchen die Hypophysen normaler Ratten in die vordere Augenkammer von Ratten des gleichen Stammes übertragen wurden. Allerdings haben wir die obigen Untersuchungen auch bei zahlreichen Tieren mit autotransplantieren Adenohypophysen vorgenommen, wobei den Tieren die eigene Adenohypophyse in die vordere Augenkammer transplantiert wurde. In der Sella solcher Tiere blieb kein Hypophysenrest zurück. In den transplantierten Drüsen der über eine autotransplantierte Adenohypophyse verfügenden, hypophysektomierten Ratten waren ähnliche histomorphologische Veränderungen zu beobachten, wie bei den nicht hypophysektomierten und über eine homotransplantierte Adenohypophyse verfügenden Rezipienten. Die zentrale ischämische Nekrose und die Degranulation der chromophilen Zellen kamen auch unter solchen Umständen zustande. Es scheint also, dass die Anwesenheit der ursprünglichen Hypophyse, der Funktionszustand der peri-

pherischen endokrinen Drüsen, die Entwicklung der im Laufe der Transplantation zustandekommenden histomorphologischen Veränderungen nicht in nennenswertem Masse beeinflusst.

Die in den transplantierten Adenohypophysen gefundenen histologischen Veränderungen sind an Abbildung 6—15 demonstriert.

5. Die Funktion der transplantierten Adenohypophyse

Nach der Analyse der in den transplantierten Adenohypophysen zustandekommenden histomorphologischen Veränderungen schien auch die Untersuchung der funktionellen Kapazität der überpflanzten Drüse lohnenswert. Die hierbei erhaltenen experimentellen Ergebnisse sollen in dem vorliegenden Kapitel besprochen werden. Vor der Erörterung der diesbezüglichen Beobachtungen seien jedoch die wichtiger erscheinenden Literaturangaben dieser Frage kurz umrissen.

Zweifelloos führt die Transplantation der Hypophyse zur sicheren Aufhebung der direkten Beziehungen zum Hypothalamus; deshalb ist ja dieser operative Eingriff auch von mehreren als Methode zum Studium der heute so weitgehend im Vordergrund stehenden Frage herangezogen worden, wie, bzw. auf welche Weise der Hypothalamus die Funktion der Hypophyse beeinflusst (9, 166, 188, 242, 243, 316, 394, 444, 445, 545, 592, 593, 601, 644, 650, 694, 706, 776, 948, 949, 951, 1015, 1075, 1104, 1121, 1180, 1181, 1224, 1289, 1414, 1449). In den letzten Jahren sind über dieses Problem zahlreiche Mitteilungen — allerdings mit widersprechenden Ergebnissen — erschienen. Die Autoren stimmen im allgemeinen darin überein, dass die Funktion der auf vom Hypothalamus entfernt liegende Gebiete verpflanzten Adenohypophyse herabgesetzt ist (46, 592, 776, 1195). Es finden sich aber auch Angaben, nach denen unter gewissen Umständen auch die transplantierte Adenohypophyse zur Mobilisierung von Hormonen fähig ist (31, 271, 521, 548, 549, 633, 634, 672, 757, 938, 940, 946, 947, 952, 963, 1027, 1122, 1229, 1364). FORTIER und SELYE (446), sowie CHENG und Mitarbeiter (226) wiesen nach, dass bei Stresswirkungen der Vitamin C-Gehalt der Nebennieren nicht nur bei den Tieren mit intakten, sondern auch bei denen mit transplantierten Adenohypophysen herabgesetzt ist, während diese Verminderung aber bei hypophysektomierten Ratten nicht zustande kommt. MARTINI und Mitarbeiter (937, 938, 940) dagegen beobachteten, dass eine Ascorbinsäuredepletion nur dann eintritt, wenn die Tiere mit transplantierten Adenohypophysen einer Vasopressinbehandlung unterstanden hatten. Nach ihrer Ansicht ist die transplantierte Drüse nur bei Anwesenheit des für einen spezifischen hypothalamo-neurohumoralen Mediatorstoff gehaltenen Vasopressins zur ACTH-Mobilisation imstande. Eine Stütze für diese Auffassung bilden ihre Untersuchungen (210), in denen sie nachwiesen, dass diejenigen Stoffe, die sonst in den Nebennieren der intakten Tiere eine signifikante Vitamin C-Verminderung bewirken, bei den Tieren mit transplantierten Adenohypophysen unwirksam bleiben. Das Vasopressin hat sich dagegen auch unter solchen Umständen als effektiv erwiesen. Verschiedene Autoren haben eine Sekretion des thyreotropen Hormons auch in transplantierten Adenohypophysen beobachtet (435, 549, 742, 757, 940, 1122, 1229). So wurde nachgewiesen, dass die Aufnahme an radioaktivem Jod bei Tieren mit transplanterter Adenohypophyse grösser ist als bei hypophysektomierten. Untersuchungen über die Erzeugung von somatotrophem Hormon seitens der transplantierten Adenohypophyse liegen bisher nur vereinzelt vor (633, 940, 952). Manche Angaben deuten darauf hin, dass die transplantierte Adeno-

hypophyse auch STH zu mobilisieren vermag (633, 952). Was die gonadotropen Hormone betrifft, stimmen die Untersucher im allgemeinen darin überein, dass die transplantierte Adenohypophyse FSH und LH nicht produziert (46, 940, 1195). Über eine LTH-Produktion wurde dagegen von verschiedener Seite berichtet.

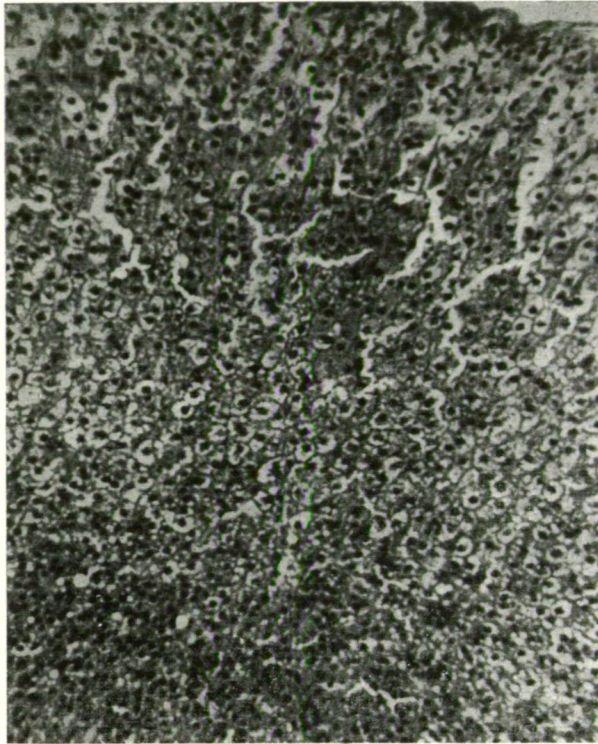


Abb. 16.: Kontrollratte, Nebennierenrinde. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

DESCLIN (314, 315), bzw. EVERETT (397, 398, 1037, 1038) beobachteten als erste, dass bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten durch Traumatisation des Uterus Deziduome hervorzurufen sind, welche Befunde seither auch von anderen bestätigt worden sind (52, 864, 976, 1180, 1195). Auf Grund der Ergebnisse dieser Versuche hat sich dann die Ansicht verbreitet, dass der Hypothalamus die Luteotroph-Hormonproduktion nicht stimuliert, sondern — gerade im Gegenteil — hemmt. Werden nun infolge der Transplantation die unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen unterbrochen, so werden die Luteotrophin erzeugenden Drüsenzellen der Hemmung entledigt und als Folge davon setzt eine ausgiebige LTH-Mobilisation ein. Eine Stütze für diese Annahme bilden die Hypothalamuszerrümmungsversuche, denn es ist bekannt, dass gewisse umschriebene Hypothalamusläsionen eine gesteigerte LTH-Sekretion auslösen (958, 1378). Hierfür sprechen auch jene Beobachtungen, im Laufe derer sich herausstellte, dass durch Reserpin- und Chlorpromazinverabreichung bei Menschen und Tieren eine Laktation auslösbar ist (62, 701, 927, 975, 977, 1008, 1090, 1091, 1105, 1155, 1299, 1319). Als

Ursache für die pathologische Galaktorrhoe wird angenommen, dass die erwähnten Pharmaka die Aktivität des die LTH-Sezernierung hemmenden Zentrums im Hypothalamus lähmen, worauf die von ihrer Hemmung befreite Hypophyse die LTH-Sekretion steigert und so die Milchsekretion einsetzt. Neuerdings konnte nachgewiesen werden, dass auf die Wirkung des Reserpins auch der Gehalt der Hypophyse an LTH zunimmt (977).

In unseren eigenen Versuchen haben wir die funktionelle Kapazität der transplantierten Adenohypophyse mit verschiedenen Methoden untersucht. Zunächst seien jene Untersuchungen erörtert, die wir an Hand der Gewichtsbestimmungen der endokrinen Organe unserer seit über drei Wochen über eine autotransplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten erhielten. Die bei solchen Tieren gefundenen Werte wurden mit den bei nicht operierten Kontrollen, bzw. hypophysektomierten Rattengruppen erhaltenen verglichen. Die Tiere wurden mittels Dekapitation getötet,



Abb. 17.: Seit mehr als einem Monat hypophysektomierte Ratte, Atrophisierte Nebennierenrinde. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

seziert, die einzelnen Organe in 4%igem Formalin fixiert, nach sorgfältigem Herauspräparieren auf der analytischen Waage bis zu 0,1 mg Genauigkeit gewogen, die Organgewichte auf 100 Körpergewicht umgerechnet und die Ergebnisse mit der STUDENTschen „t“-Probe auch biometrisch ausgewertet.

Die diesbezüglichen Ergebnisse veranschaulichen Tabelle 6 und 7.

TABELLE 6

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation

Nr.	Gruppe	Tiere		Körpergewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Hoden mg	Prostata mg	Samenblase mg	Thymus mg	Milz mg
		Zahl	Geschlecht								
I.	Kontrollen	6	♂	160,8 ±7,9*	13,1 ±1,4	20,3 ±1,5	1402,5 ±153,5	144,5 ±22,6	445,6 ±85,4	82,0 ±8,8	335,3 ±27,1
II.	Hypophys- ektomiert	6	♂	144,2 ±4,5	7,8 ±1,1	9,2 ±0,7	224,0 ±13,7	42,8 ±7,0	91,4 ±14,9	66,3 ±14,7	227,6 ±18,0
III.	Trans- plantiert	6	♂	160,8 ±8,3	7,3 ±1,3	9,9 ±0,6	241,0 ±7,0	43,8 ±6,9	102,0 ±6,7	71,7 ±6,3	245,6 ±38,7

* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:				I/II.	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01
				I/III.	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05

TABELLE 7

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation

Nr.	Gruppe	Tiere		Körpergewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Ovarium mg	Uterus mg	Thymus mg	Milz mg	
		Zahl	Geschlecht								
I.	Kontrollen	6	♀	149,2 ±9,17*	12,9 ±1,28	29,2 ±0,99	52,8 ±2,49	216,5 ±21,59	155,9 ±22,11	383,7 ±34,83	
II.	Hypophys-ektomiert	6	♀	120,0 ±5,35	9,8 ±0,91	13,5 ±2,40	30,7 ±3,27	91,7 ±3,22	161,2 ±47,53	296,6 ±36,54	
III.	Trans-plantiert	6	♀	106,7 ±8,82	10,6 ±1,13	15,5 ±2,26	26,9 ±2,56	102,5 ±7,59	164,5 ±19,67	305,7 ±18,58	
* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:					I/II.	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P>0,05
					II/III.	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P>0,05

Wie aus den Tabellen erhellt, ist das durchschnittliche Gewicht der endokrinen Organe der hypophysektomierten Tiere — gegenüber dem der nicht operierten Kontrollen — signifikant verringert. Auch die endokrinen Organe der Tiere mit transplantierten Adenohypophysen sind atrophisiert, die Durchschnittsgewichte stimmen im wesentlichen mit denen der hypophysektomierten Ratten überein. Ferner zeigte sich, dass die Gewichtsabnahme der endokrinen Organe bei männlichen und weiblichen Tieren gleichermassen eintritt.

Anschliessend wurden die endokrinen Organe in Paraffin eingebettet, zu 4–6 μ dicken Schnitten aufgearbeitet und diese mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die histologische Untersuchung zeitigte ähnliche Resultate wie die Gewichtsbestimmungen: die bei der Gewichtsbestimmung als atrophisch befundenen Organe — Schilddrüse, Nebennierenrinde, Hoden, Ovarium — erwiesen sich histologisch als inaktiv, als hypofunktionierend. Ein merkwürdiger Unterschied zwischen den endokrinen Organen der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden, bzw. der nur

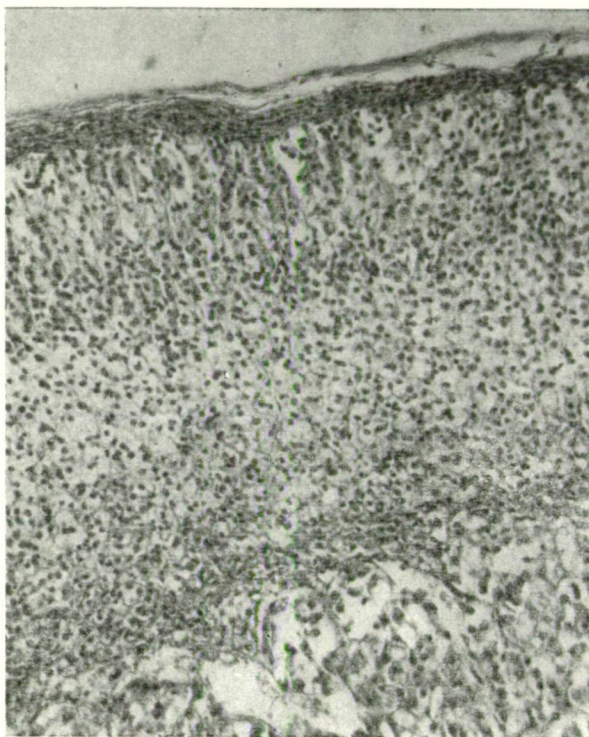


Abb. 18.: Seit mehr als einem Monat hypophysektomierte und adenohypophysentransplantierte Ratte. Atrophisierte Nebennierenrinde. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 192 \times .

hypophysektomierten Tiere war auch histologisch nicht feststellbar (Abbildung 16 stellt das Mikrophotogramm aus der Nebenniere einer nicht operierten Kontrollratte, Abbildung 17 das einer seit mehreren Wochen hypophysektomierten und Abbildung 18 das einer Ratte mit Adenohypophysentransplantat dar).

Eine Antwort auf die Frage, ob die transplantierte Adenohypophyse die verschiedenen Troph-Hormone sezerniert, wurde auch mit Hilfe anderer Methoden angestrebt; Versuche in Bezug auf das Wachstumshormon haben wir nicht angestellt. Betreffs der gonadotropen Hormone konnte festgestellt werden, dass die Tiere mit

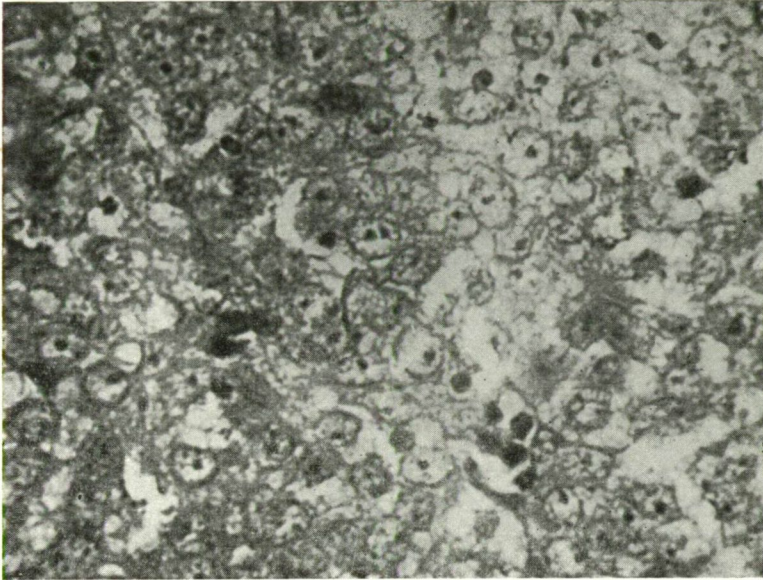


Abb. 19.: Deziduom im traumatisierten Uterus einer seit mehr als einen Monat über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratte. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 540 \times .

transplanterter Adenohypophyse — ähnlich wie die hypophysektomierten — in einen Dauer-Dioestrus geraten. Diese Abweichung, sowie die Atrophie der Ovarien, des Uterus, der Hoden, der Prostata und der Samenblase, bzw. die histologisch nachweisbare Hypoaktivität dieser Organe weisen darauf hin, dass die überpflanzte Drüse FSH und LH (ICSH) — zumindest in nachweisbarer oder bedeutenderer Menge —

Was die Frage der Erzeugung des luteotropen Hormons betrifft, haben wir die Versuche von EVERETT (397, 398) wiederholt und seine Feststellung in vollem Masse bestätigen können, denn bei den Tieren mit Adenohypophysentransplantaten konnten mittels Traumatisation typische Deziduome hervorgerufen werden (Abb. 19 stellt ein sog. Deziduom dar, welches im Uterus einer Ratte mit transplanterter Adenohypophyse im Anschluss an mechanische Traumatisation zur Entwicklung gelangte.)

Zu erwähnen ist, dass Deziduome bei den hypophysektomierten Tieren nach Uterustrauumatisierungen nicht zur Entstehung kamen. Unsere Befunde sprechen also dafür, dass die transplantierte Adenohypophyse Luteotrophin sezerniert.

Um festzustellen, ob thyreotropes Hormon erzeugt wird, haben wir unter Vergleich von intakten Kontrollratten, thyreoidektomierten und hypophysektomierten Ratten die Sauerstoffkonsumption der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten nach der Methode von WALTNER und Mitarbeitern (1401) mit Hilfe

eines Diapherometers bei 29,0° C Umgebungstemperatur verfolgt. *Tabelle 8*, die die Ergebnisse dieser Untersuchungen darstellt, ist zu entnehmen, dass in dieser Versuchsserie die O₂-Konsumption am deutlichsten bei den thyreoidektomierten Tieren herabgesetzt war. Verglichen mit den intakten Kontrollen war auch der Sauerstoffverbrauch der hypophysektomierten bzw. der adenohipophysentransplantierten Ratten deutlich verringert, allerdings nicht in so intensiv, wie bei den thyreoidektomierten Tieren. Be-

TABELLE 8

O₂-Verbrauch intakter, hypophysektomierter, adenohipophysentransplantierten, sowie thyreoidektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Geschlecht	Körpergewicht g	O ₂ -Verbrauch ml/dm ² /1h	Wahrscheinlichkeit	
I.	Intakt	8	♂	165,0 ±9,4*	119,13 ±4,31	I/II.	P<0,001
II.	Hypophysektomiert	9	♂	155,0 ±6,4	82,47 ±3,60	I/III.	P<0,01
III.	Transplantiert	8	♂	159,4 ±5,2	86,30 ±8,04	I/IV.	P<0,001
IV.	Thyreoidektomiert	10	♂	186,5 ±10,0	60,96 ±6,30	II/III.	P>0,05

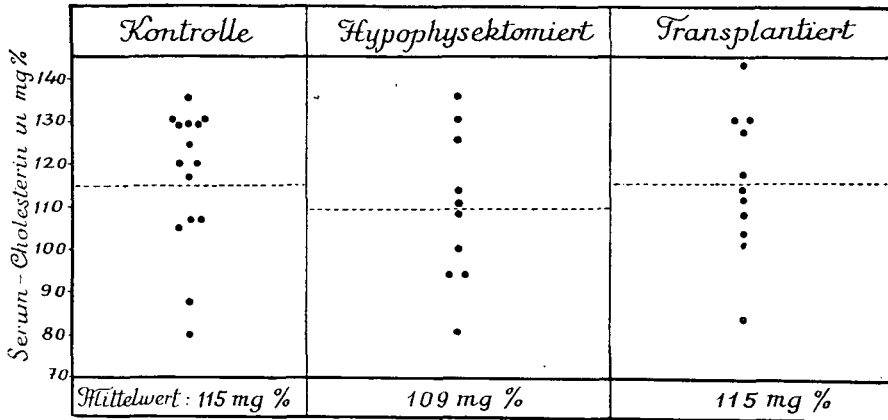
* Mittelfehler

merkt sei, dass die bei den Tieren mit Adenohipophysentransplantaten beobachtete Herabsetzung der Sauerstoffkonsumption nahezu die gleiche ist wie bei den hypophysektomierten Tieren. Wir haben schliesslich auch Bestimmungen des Serum-Cholesteringehaltes vorgenommen. Wie aus *Abbildung 20* ersichtlich, waren bei den hypophysektomierten, bzw. den über eine transplantierte Adenohipophyse verfügenden Ratten wesentliche Abweichungen von den Kontrollen nicht zu beobachten, sodass aus diesem Versuch nur die negative Konsequenz zu ziehen ist, dass Bestimmungen des Serum-Cholesteringehaltes zur Beurteilung der TSH-Produktion seitens der transplantierten Adenohipophyse, oder besser gesagt zur Feststellung des Funktionszustandes der Schilddrüse, nicht geeignet sind. Auch BARAKAT (51) fand keine wesentlich erscheinenden Unterschiede im Cholesteringehalt bei intakten und hypophysektomierten Ratten. Die herabgesetzte Sauerstoffkonsumption, die Verringerung des Schilddrüsengewichtes und die in der histologischen Struktur der Schilddrüse zu beobachtende Hypoaktivität sprechen eindeutig dafür, dass die transplantierte Adenohipophyse wesentlich weniger TSH produziert als die normale. In unseren Untersuchungen konnten wir eigentlich auf eine TSH-Sekretion hindeutende Erscheinungen nicht nachweisen, da ja die Tiere mit transplantierten Adenohipophysen ein ähnliches Verhalten zeigten wie

die nur hypophysektomierten. Jedenfalls sprechen die Literaturangaben (435, 549, 742, 757, 940, 1122, 1229) dafür, dass mit empfindlicheren Methoden vorgenommene Untersuchungen ein Beweis für die TSH-Sekretion der transplantierten Adenohypophyse zu erbringen ist.

Da wir selbst in dieser Versuchsreihe Untersuchungen mit radioaktivem Jod und direkte TSH-Bestimmungen nicht vorgenommen haben, können wir natürlich die obigen Möglichkeiten nicht mit voller Sicherheit ausschliessen, können aber behaupten,

Abbildung 20.
Serum-Cholesteringehalt bei intakten, hypophysektomierten
und Adenohypophysen-transplantierten Ratten



dass — wenn die transplantierte Adenohypophyse auch TSH erzeugt — die Menge des sezernierten Hormons eine geringere als normalerweise ist und jedenfalls nicht gross sein kann.

Am eingehendsten haben wir uns mit der Untersuchung der eventuellen ACTH-Mobilisation durch die transplantierte Adenohypophyse beschäftigt und wollen daher diese Frage etwas ausführlicher erörtern.

Weiter oben wiesen wir bereits darauf hin, dass das Gewicht der Nebennieren der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten in ähnlichem Verhältnis abnimmt, wie das der hypophysektomierten. Auf eine Hypofunktion deutet auch das histologische Bild hin; namentlich bei den operierten Tieren sind die einzelnen Zonen der Rindensubstanz — Zona fasciculata und reticularis — ausgesprochen geschrumpft und verschmälert. Die Zona glomerulosa erscheint auf Grund einfacher mikroskopischer Untersuchung nicht atrophisiert. Aus dieser Beobachtung wünschen wir aber weitere Schlüsse nicht abzuleiten, und zwar um so weniger, als wir quantitativ-histologische Methoden (Messung der Dicke der einzelnen Rindenzone, Karyometrie usw.) nicht vorgenommen haben.

Nach den im „Ruhezustand“ durchgeführten Untersuchungen, haben wir Einwirkungen ausgelöst, die bekannterweise die ACTH-Sekretion quantitativ verändern und im Gewicht der Nebennieren, sowie in der histologischen Struktur der Rindensubstanz charakteristische Abweichungen verursachen. Für die „Belastungsuntersuchungen“ schien Formalinverabreichung und Pitressin- bzw. Cortisonzufuhr am geeignetsten. Das

Formalin — als wohlbekannte Stressorsubstanz — ruft bei normalen Tieren erhebliche Vergrößerung der Nebennieren hervor, und diese Wirkung kommt auf dem Wege der ACTH-Mobilisation zustande. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Feststellung ist, dass die Entwicklung einer Nebennierenhypertrophie bei hypophysektomierten Tieren ausbleibt. Wir hielten die Untersuchung der Pitressinwirkung für wichtig, weil mehreren Angaben zufolge dieses Hormon in der hypothalamo-hypophysären Reizübertragung als Mediatorsubstanz fungiert (160, 210, 211, 452, 471, 604, 707, 822, 938—943, 945, 956, 957, 959—961, 965, 966, 994, 1093, 1178, 1179, 1261, 1283, 1292, 1380, 1431, 1432). Die Anhänger dieser Theorie nehmen an, dass das Vasopressin in den grosszelligen Hypothalamuskernen produziert wird und — über die portalen Gefässe zu den Drüsenzellen der Adenohypophyse gelangt — die Sekretion des Troph-Hormons steigert. Versuche mit Cortisondosierung erschienen uns wichtig, weil bekanntlich (417, 686, 786) die Corticosteroide gut reproduzierbare Nebennierenrindenatrophie verursachen und ihre Wirksamkeit an das Vorhandensein der Hypophyse gebunden ist: sie kommt infolge der Inhibition der ACTH-Sekretion zustande und wurde bei hypophysektomierten Tieren vermisst. (Bei hypophysektomierten Tieren kommt es auch ohne jegliche Behandlung zur Atrophiesierung der Nebennieren; Cortisongaben steigern den Grad der Atrophie nicht.) Diese Daten weisen darauf hin, dass der auf die Nebennierenrinde entfaltete Effekt der erwähnten drei Substanzen sich in einer quantitativen Veränderung der ACTH-Sekretion äussert. Somit schien die Analysierung der Wirkung bei den Ratten mit transplantierte Adenohypophyse interessant, da von solchen Versuchen wertvolle Aufschlüsse über die eventuelle ACTH-Sekretion der transplantierten Drüse zu erwarten waren.

Die Versuche wurden an seit mehr als drei Wochen über eine autotransplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten angestellt. Als Kontrollen dienten intakte, bzw. seit mehr als drei Wochen hypophysektomierte Ratten. Von einer 2%igen Formalinlösung erhielten die Tiere sieben Tage lang täglich einmal und vom achten Tage an täglich zweimal je 0,5 ml subkutan gespritzt; diese Behandlung wurde bis zum Eintritt des Todes fortgesetzt. Mit Pitressin wurden zwei Versuche angestellt: im ersten wurden acht Tage hindurch täglich einmal 0,5 E öliges Pitressin-Tannat (PARKE—DAVIS) subkutan gegeben und im zweiten erhielten die Tiere während der ersten vier Tage 0,5 E und vom 5.—8. Tage 1,0 E Pitressin-Tannat pro die subkutan. Am achten Tage wurden die Tiere durch Zertrümmern der Medulla oblongata getötet. Schliesslich wurde weiteren operierten Tiergruppen Cortison (Adreson, Organon) acht Tage hindurch in Tagesdosen von 10 mg subkutan injiziert und die Tiere am achten Tage getötet. Die eingegangenen bzw. getöteten Ratten wurden möglichst sofort sezziert, die endokrinen und lymphatischen Organe derselben in 4%igem Formalin fixiert, dann herauspräpariert, auf der analytischen Waage auf 0,1 g Genauigkeit gewogen, auf 100 g Körpergewicht umgerechnet und die Durchschnittswerte auch biometrisch ausgewertet. Aus den endokrinen und lymphatischen Organen wurden auch Paraffinschnitte hergestellt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Ergebnisse der mit Formalin durchgeführten Versuche veranschaulicht Tabelle 9.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, kam bei den intakten Ratten auf die Wirkung der Formalin-Stress eine signifikante Vergrößerung der Nebennieren und eine Gewichtsverminderung der lymphatischen Organe (Thymus, Milz) zustande. Das Gewicht der Schilddrüse ist nicht wesentlich verändert und das auf 100 g Körpergewicht berechnete Gewicht von Uterus und Ovarien nimmt in diesem Versuche mässig ab. Bei den Tieren mit transplantierte Adenohypophyse ist das Gewicht der innersekretori-

TABELLE 9

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Formalinstress

Nr.	Gruppe	Tiere		Durchschnittliche Überlebensdauer in Tagen	Variationsbreite	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Ovarium mg	Uterus mg	Thymus mg	Milz mg
		Zahl	Geschlecht										
I.	Kontrollen	9	♀	—	—	—	166,7 ±8,2*	-2,8 ±0,8	28,1 ±0,8	51,7 ±1,7	207,9 ±26,1	104,0 ±11,9	414,6 ±33,9
II.	Formalin	7	♀	18,3 ±0,9*	14—22	134,3 ±6,5	140,0 ±9,0	12,2 ±1,8	47,3 ±3,0	43,2 ±5,3	131,0 ±17,0	39,5 ±6,1	235,1 ±12,0
III.	Hypophys-ektomiert	9	♀	—	—	—	131,1 ±7,3	8,1 ±0,7	14,1 ±1,5	23,5 ±1,6	92,0 ±4,8	99,6 ±16,2	275,3 ±29,1
IV.	Hypophys-ektomiert + Formalin	9	♀	11,3 ±1,6	7—23	151,1 ±9,0	147,8 ±7,1	8,6 ±0,7	12,5 ±1,2	23,4 ±1,4	77,9 ±7,8	65,9 ±7,6	220,3 ±26,3
V.	Transplantiert	9	♀	—	—	—	129,4 ±8,5	9,1 ±0,4	14,0 ±1,5	25,9 ±1,9	94,6 ±6,5	120,6 ±12,4	304,6 ±17,5
VI.	Transplantiert + Formalin	6	♀	14,5 ±2,9	10—26	134,2 ±5,9	132,2 ±7,4	8,5 ±0,9	17,7 ±2,0	22,7 ±2,3	79,8 ±3,7	63,0 ±12,8	282,3 ±94,8

* Mittelfehler

Wahrscheinlichkeit:

I/II.

I/III.

I/IV.

I/V.

I/VI.

P>0,05

P<0,001

P<0,01

P<0,001

P<0,01

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P>0,05

P<0,001

P<0,001

P<0,01

P<0,01

P<0,01

P>0,05

0,05>P>0,02

P>0,05

0,05>P>0,02

P<0,01

P<0,01

0,02>P>0,01

0,02>P>0,01

0,02>P>0,01

TABELLE 10

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Adenohypophysentransplantation und Pitressinverabreichung

Nr.	Gruppe	Tiere		Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Ovarium mg	Uterus mg	Thymus mg	Milz mg
		Zahl	Geschlecht								
I.	Kontrollen	6	♀	—	143,3 ±10,8*	11,6 ±1,2	29,7 ±0,7	56,5 ±3,5	201,2 ±26,1	158,5 ±20,6	392,4 ±39,4
II.	Hypophys-ektomiert	6	♀	—	125,0 ±7,6	9,2 ±3,4	14,6 ±2,3	22,0 ±4,4	93,2 ±4,2	150,1 ±14,4	307,1 ±36,5
III.	Trans-plantiert	6	♀	—	139,2 ±15,0	9,5 ±3,3	15,5 ±2,0	25,7 ±2,3	96,9 ±9,4	159,5 ±27,5	292,5 ±19,0
IV.	Trans-plantiert + Pitressin	6	♀	129,2 ±4,2	120,0 ±5,6	7,4 ±0,9	14,3 ±1,6	21,2 ±1,7	93,2 ±3,8	174,0 ±11,4	395,2 ±21,7
* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:					I/II.	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
					I/III.	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$0,05 > P > 0,02$
					I/IV.	$0,02 > P > 0,01$	$P \ll 0,001$	$P \ll 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
					III/IV.	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,01$

schen Organe — ähnlich wie bei den hypophysektomierten — mathematisch signifikant verringert. Im Falle der Formalinbehandlung kommt eine Nebennierenhypertrophie nicht zustande, die endokrinen Organe bleiben atrophisiert. Im Vergleich zu den Kontrollen ist auch ihre Überlebensdauer eine kürzere. Das Gewicht der lymphatischen Organe ist auch in dieser Gruppe verringert, was offenbar — unabhängig von der Funktion der hypophyseo-adrenalen Achse — die Folge eines toxischen Einflusses ist.

Das Ergebnis unserer beiden mit Pitressin angestellten Versuchsreihen ist in Tabelle 10 und 11 wiedergegeben (Tabelle 10 enthält die nach kleineren und Tabelle 11 die nach grösseren Pitressingaben erhobenen Befunde.) Wie wir sehen, trat im Gewicht der Schilddrüse, der Nebennieren und Gonaden auf die Wirkung der Pitressindosierung in keiner der Versuchsreihen eine wesentliche Veränderung ein. Die endokrinen Organe der Tiere mit transplantierte Adenohypophyse bleiben auch weiterhin atrophisiert.

Tabelle 12 zeigt die Veränderungen im Durchschnittsgewicht der endokrinen und lymphatischen Organe nach Cortisonzufuhr. Wie ersichtlich, kommt es bei intakten Ratten nach Cortisonbehandlung zur Schrumpfung der Nebennieren und die Gewichtsabnahme der lymphatischen Organe ist eine sehr erhebliche, während Uterus und Ovarien mässig vergrößert sind. Die Gewichtsverminderung der endokrinen Organe bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten ist auch in dieser Versuchsreihe signifikant, ferner ist festzustellen, dass die bei normalen Tieren mittels Cortisonzufuhr auslösbaren Gewichtsveränderungen weder bei den hypophysektomierten, noch bei den über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten zustandekommen.

Die in den Organen der mit Formalin bzw. mit Cortison behandelten intakten Ratten eingetretenen histologischen Veränderungen haben in früheren Mitteilungen schon eine eingehende Erörterung gefunden (42, 796). Was die bei den hypophysektomierten, bzw. bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren wahrnehmbaren morphologischen Veränderungen betrifft, kann festgestellt werden, dass in den endokrinen Organen (Schilddrüse, Nebennieren, Gonaden) charakteristische, auf eine Hypofunktion hindeutende Abweichungen zu verzeichnen sind. Nach Formalinbehandlung bleiben die Nebennieren und Ovarien der operierten Tiere auch weiterhin atrophisiert. Die in den endokrinen Organen wahrnehmbaren Abweichungen wurden bei den hypophysektomierten bzw. adenohypophysentransplantierten Ratten weder durch Cortison-, noch durch Pitressinbehandlung wesentlich beeinflusst. In den lymphatischen Organen (Thymus, Milz) war im Falle der Formalin- bzw. Cortisonbehandlung sowohl bei den intakten, als auch bei den operierten Tieren lymphoide Atrophie, Lymphozytolyse und Karyoklasie zu beobachten. Pitressinverabreichung hatte eine nennenswerte Veränderung der histologischen Struktur der lymphatischen Organe nicht zur Folge.

Die Ergebnisse der obigen Versuche weisen eindeutig darauf hin, dass die zur Ermittlung der ACTH-Sekretion angestellten Belastungsproben negativ verliefen, da auf eine ACTH-Mobilisation hindeutende Erscheinungen in Verbindung mit der Formalin- bzw. Pitressinzufuhr nicht beobachtet wurden. Mit Cortison war die ACTH-Sezernierung bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren nicht zu hemmen (wahrscheinlich deshalb, weil solche Ratten nicht genügend ACTH produzieren, um den Hemmeffekt des Cortisons zur Geltung kommen lassen zu können.)

In weiteren Versuchen beabsichtigten wir das Funktionsvermögen der Hypophysen-Nebennierenrindenachse bei den Tieren mit Adenohypophysentransplantaten

TABELLE 11

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Behandlung mit Pitressin

Nr.	Gruppe	Tiere		Anfangs- gewicht g	Endgewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Ovarium mg	Uterus mg	Thymus mg	Milz mg
		Zahl	Geschlecht								
I.	Kontrollen	6	♀	—	143,0 ±13,0	13,6 ±0,9	28,5 ±0,9	57,0 ±3,1	182,1 ±24,3	166,7 ±33,3	451,6 ±54,5
II.	Pitressin	6	♀	142,5 ±3,8*	141,7 ±4,8	13,2 ±1,1	31,3 ±1,5	61,7 ±3,6	199,7 ±70,7	167,9 ±30,3	451,3 ±45,5
III.	Hypophysektomiert	7	♀	—	132,9 ±5,2	9,7 ±0,8	12,8 ±3,0	27,4 ±2,2	78,5 ±4,9	149,3 ±19,8	341,0 ±26,3
IV.	Hypophysektomiert + Pitressin	6	♀	141,7 ±6,5	140,0 ±9,8	9,3 ±0,4	12,3 ±0,8	30,9 ±1,6	76,0 ±2,9	158,4 ±24,3	282,7 ±22,9
V.	Transplantiert	7	♀	—	137,4 ±7,9	8,7 ±1,2	13,3 ±1,4	27,7 ±2,3	78,0 ±3,9	175,8 ±7,8	299,9 ±11,8
VI.	Transplantiert + Pitressin	6	♀	148,3 ±5,3	143,3 ±7,7	9,4 ±0,7	13,4 ±1,2	27,3 ±1,7	70,7 ±3,2	151,8 ±8,7	299,6 ±9,5
* Mittelfehler <											

TABELLE 12

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Organe nach Behandlung mit Cortison

Nr.	Gruppe	Tiere		Anfangs- gewicht g	Endgewicht g	Schilddrüse mg	Nebenniere mg	Ovarium mg	Uterus mg	Thymus mg	Milz mg
		Zahl	Geschlecht								
I.	Kontrollen	6	♀	—	140,0 ±10,6	14,3 ±2,4	30,5 ±0,8	52,7 ±3,0	184,4 ±27,5	158,3 ±17,5	431,1 ±57,7
II.	Cortison	6	♀	149,2 ±6,9*	129,2 ±7,6	12,2 ±0,7	21,7 ±1,3	61,0 ±3,4	246,0 ±36,8	30,4 ±6,4	275,5 ±17,0
III.	Hypophysektomiert	6	♀	—	125,0 ±5,9	9,3 ±0,8	13,3 ±3,1	29,5 ±2,9	85,3 ±4,5	137,4 ±16,3	311,1 ±34,9
IV.	Hypophysektomiert + Cortison	11	♀	170,5 ±5,5	129,1 ±4,4	8,6 ±0,7	15,6 ±0,8	37,2 ±2,8	113,4 ±5,9	18,4 ±2,3	210,5 ±17,6
V.	Transplantiert	7	♀	—	113,6 ±5,3	10,0 ±1,2	13,5 ±1,3	27,1 ±2,3	89,5 ±3,6	152,9 ±15,5	312,9 ±11,9
VI.	Transplantiert + Cortison	12	♀	154,6 ±4,2	122,9 ±5,1	8,5 ±0,6	16,6 ±1,5	31,7 ±2,9	113,0 ±7,1	35,5 ±11,5	170,5 ±9,0

* Mittelfehler

Wahrscheinlichkeit:

I/II.	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	0,05 > P > 0,02
I/III.	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	0,01 > P > 0,001	P > 0,05	P > 0,05
I/V.	P > 0,05	0,01 > P > 0,001	P < 0,001	0,01 > P > 0,001	P > 0,05	0,05 > P > 0,02
II/IV.	0,02 > P > 0,01	0,01 > P > 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	0,05 > P > 0,02
II/VI.	0,01 > P > 0,001	0,01 > P > 0,001	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05
III/IV.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	0,05 > P > 0,02
V/VI.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001

durch Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahl in dem aus der Schwanzvene entnommenen Blut festzustellen. Diese vor einigen Jahren so ausgedehnt im Gebrauch stehende Methode kann — wenigstens Literaturangaben zufolge (628, 645, 1119, 1241, 1302, 1303, 1356) — Aufschluss hinsichtlich der ACTH-Mobilisation liefern, denn mehrere Daten sprechen dafür (1241), dass auf die Wirkung von Stressoren die absolute Eosinophilenzahl des Blutes eine signifikante Verringerung erfährt. (Die Bedeutung des ACTH in der Reaktion wird bewiesen durch den Umstand, dass einerseits durch ACTH-Darreichung eine ausgesprochene Eosinopenie hervorzurufen ist und andererseits der die eosinophile Zellenzahl herabsetzende Effekt der verschiedenen Stressoren bei hypophysektomierten Tieren nicht zur Entwicklung gelangt.) Wir bedienten uns der DUNGERSchen Methode (347): Bei 0 und nach 4 Stunden wurde die absolute eosinophile Zellenzahl des kreisenden Blutes bestimmt. Da bekanntlich die Zahl der Eosinophilen in den einzelnen Tagesperioden gewisse Schwankungen aufweist, haben wir die Versuche immer zur selben Zeit — in den Vormittagsstunden — angestellt. Verwendet wurden intakte, hypophysektomierte und über in die vordere Augenkammer transplantierte Adenohypophysen verfügende Ratten. Der Versuch wurde mehr als einen Monat nach der Operation vorgenommen. Eine ACTH-Freisetzung wurde mit den folgenden Stress-Substanzen versucht: Adrenalin (50 Mikrog/Ratte i. p.), Acetylcholin (1 mg/Ratte i. p.), Histamindihydrochlorid (0,5 mg/Ratte, bzw. 2,0 mg/Ratte i. p.), Piton (Organon), 1000 mE/Ratte i. p.), Nikotintartarat (0,5 mg/100 g Körpergewicht i. p.) und 5-Hydroxytryptaminkreatinsulfat (250 Mikrog/100 g Körpergewicht i. p.). Als Kontrollen dienten Ratten, die — ebenfalls i. p. — mit physiologischer Kochsalzlösung (0,5 ml/Ratte) behandelt wurden.

Die Versuchsergebnisse sind an Tabelle 13 und Abbildung 21 dargestellt. Es zeigt sich, dass die benutzten Stoffe bei intakten Ratten eine mässige oder ausgesprochene Verminderung der eosinophilen Zellenzahl bewirkten. Physiologische Kochsalzlösung verursachte nur eine schwache, nicht signifikante Herabsetzung. Die bei den operierten Tieren erhobenen Befunde sind stark variierend. Entschiedene Schlussfolgerungen sind schwer zu ziehen, einerseits wegen der ziemlich grossen Streuungen und andererseits, weil gelegentlich auch bei hypophysektomierten Tieren ein Sinken der Eosinophilenzahl zu verzeichnen war. Hinsichtlich der Veränderung der Eosinophilenzahl bei Ratten mit Adenohypophysentransplantaten ist festzustellen, dass bei einzelnen Ratten eine Verminderung derselben eintrat. Betrachtet man nur die Durchschnittswerte, so scheint die Verringerung bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren eine ausgesprochenere zu sein als bei den hypophysektomierten, doch ist der Unterschied nicht signifikant. Aus diesem Versuch wollen wir endgültige Schlüsse nicht ableiten, da nach unseren Befunden die Untersuchung des Verhaltens der eosinophilen Zellenzahl zur Entscheidung der Frage nicht geeignet scheint.

Nach Beendigung des hinsichtlich der Eosinophilenzählung negativ verlaufenen Versuches haben wir den Vitamin C-Gehalt der Nebennieren der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten untersucht, richtiger gesagt: die Frage analysiert, ob der Operationsstress bzw. die unilaterale Adrenalectomie in den Nebennieren der Tiere mit Adenohypophysentransplantaten eine Ascorbinsäuredepletion verursacht (SAYERS-Test, 1202). Es ist nämlich bekannt, dass die Verminderung des Vitamin C-Gehaltes einen überaus empfindlichen Indikator der ACTH-Freisetzung darstellt. Versuchsanordnung: Die linke Nebenniere der Ratten wurde in Aethernarkose entfernt und nach Ablauf einer Stunde auch die rechte Nebenniere herausgenommen, beide nach sorgfältiger Säuberung auf der Torsionswaage auf 0,5 mg Genauigkeit gewogen und der Ascorbinsäuregehalt nach der ROE-KUETHERschen 2-4-

Abbildung 21.

Veränderung der Eosinophilenzahl auf die Wirkung verschiedener Stoffe bei intakten, hypophysektomierten, bzw. Adenohypophysen-transplantierten Ratten

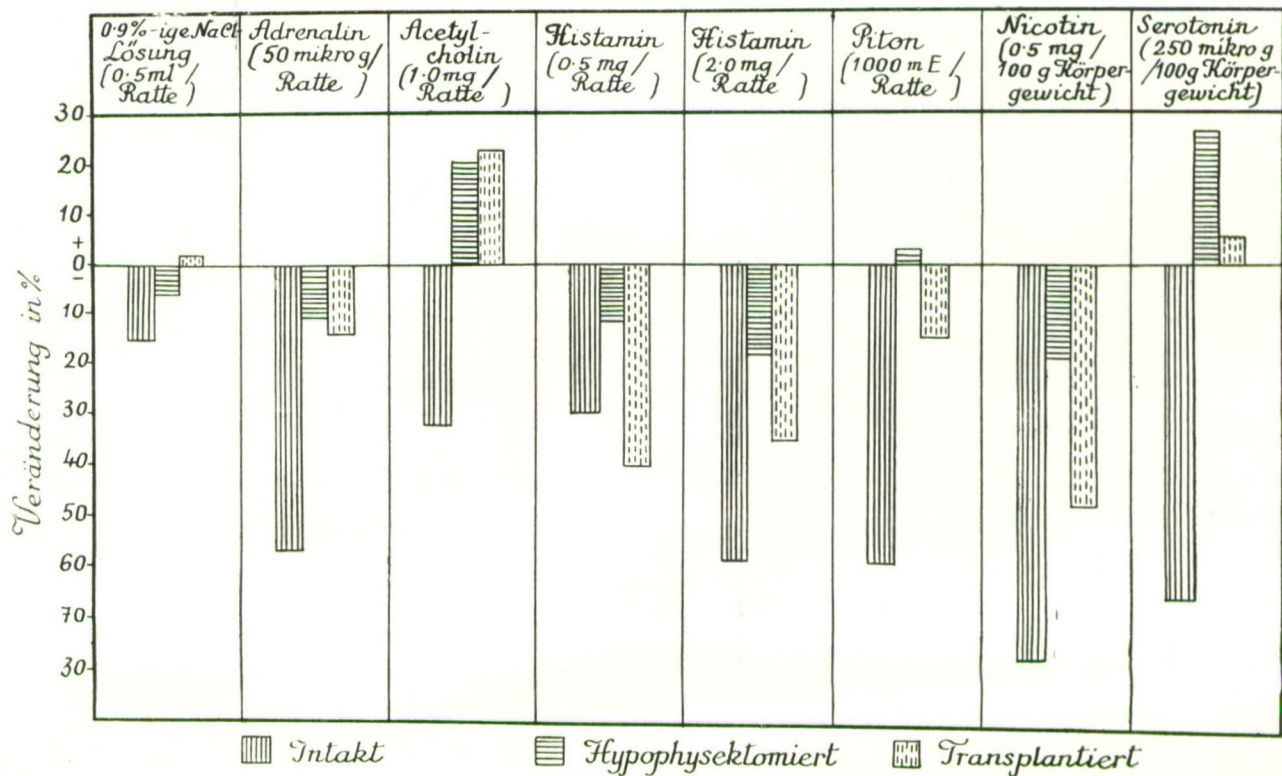


TABELLE 13

Veränderung der Eosinophilenzahl auf die Wirkung verschiedener Stoffe bei intakten, hypophysektomierten, bzw. adenohipophysentransplantierten Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Veränderung der Eosinophilenzahl in %
Kontrollen	0,9%-ige NaCl-Lösung 0,5 ml/Ratte	20	164,5±4,8*	-16,0±4,0*
Hypophysektomiert		10	157,5±5,6	- 5,8±9,8
Transplantiert		10	157,0±8,6	+ 0,6±10,1
Kontrollen	Adrenalin 50 mikro g/Ratte	10	165,0±5,0	-57,0±3,5
Hypophysektomiert		25	148,6±3,8	-11,0±5,8
Transplantiert		25	154,0±4,7	-14,8±7,1
Kontrollen	Acetylcholin 1 mg/Ratte	20	176,5±7,1	-32,5±5,0
Hypophysektomiert		10	138,0±5,5	+21,0±11,5
Transplantiert		10	150,0±8,0	+23,0±11,8
Kontrollen	Histamin dihydrochlorid 0,5 mg/Ratte	10	176,2±7,5	-30,1±5,6
Hypophysektomiert		10	122,5±6,9	-12,2±10,0
Transplantiert		10	157,0±8,0	-40,5±8,8
Kontrollen	Histamin dihydrochlorid 2,0 mg/Ratte	10	162,0±6,0	-53,8±4,8
Hypophysektomiert		10	132,5±7,1	-18,7±8,4
Transplantiert		10	145,0±7,9	-35,8±9,7
Kontrollen	Piton 1000 mE/Ratte	10	174,5±4,9	-59,2±4,4
Hypophysektomiert		10	145,0±9,4	+ 2,0±6,5
Transplantiert		10	152,5±8,0	-16,0±7,4
Kontrollen	Nikotin-tartarat 0,5 mg/100 g Körpergewicht	10	169,0±7,5	-78,4±4,5
Hypophysektomiert		10	129,0±8,5	-19,4±11,6
Transplantiert		10	147,0±7,3	-49,0±5,1
Kontrollen	5-Hydroxytryptamin- kreatininsulfat 250 mikro g/100 g Körpergewicht	10	141,5±8,5	-67,9±6,3
Hypophysektomiert		10	125,5±6,4	+25,3±7,8
Transplantiert		10	151,5±6,8	+ 4,5±12,6

* Mittelfehler

TABELLE 14

Veränderung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren nach verschiedenen Einwirkungen

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Ascorbinsäuregehalt (mg/100 g Nebennierengewicht)		Durchschnitt der Differenzen	Wahrscheinlichkeit	Durchschnittliche prozentuelle Veränderung
			linke Nebenniere	rechte Nebenniere			
Intakt	9	179,4 ±18,3*	389,7 ±29,5*	276,1 ±22,6	-113,6 ± 20,3	P<0,001	71,6
Hypophys-ektomiert	7	135,7 ±6,6	302,1 ±37,2	285,7 ±29,2	- 16,4 ± 20,9	P>0,05	97,1
Transplantiert	7	152,1 ±6,9	305,9 ±32,2	319,0 ±44,6	+ 16,0 ± 25,7	P>0,05	102,9

* Mittelfehler

Dinitrophenylhydrazin-Methode (1163) bestimmt. Die Versuche sind an Tabelle 14 dargestellt, die feststellen lässt, dass bei den intakten Tieren der Ascorbinsäuregehalt in den Nebennieren nach dem Operationsstress und der unilateralen Adrenalectomie signifikant herabgesetzt ist, während bei den hypophysektomierten, bzw. den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden wesentliche Abweichungen nicht nachweisbar sind. Die Untersuchungen sprechen also dafür, dass die transplantierte Adenohypophyse auf den Einfluss des Operationsstresses bzw. der unilateralen Adrenalectomie eine ACTH-Mobilisation, die in der Nebenniere eine Vitamin C-Depletion hervorriefe, nicht auszulösen vermag.

Nachdem wir auf eine ACTH-Mobilisation hindeutende Zeichen bei den Ratten mit transplantierten Adenohypophysen mit den bisherigen Methoden nicht nachzuweisen vermochten, schien es lohnend zu erforschen, ob die transplantierte Adenohypophyse ACTH enthält, denn es ist anzunehmen, dass der ACTH-Gehalt des Vorderlappens durch die Aufhebung der direkten hypothalamischen Verbindungen beeinflusst wird. Zu diesem Versuch wurden seit mehr als einem Monat über ein Adenohypophysentransplantat verfügende Ratten verwendet. Als Kontrollen dienten unbehandelte intakte Ratten. Die Tiere wurden mittels Dekapitation getötet, die in der Sella befindlichen, bzw. die transplantierten Adenohypophysen sofort entfernt und die Drüsen zu einem Extrakt verarbeitet. Die Bewertung der ACTH-Aktivität geschah durch Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes von seit vier Tagen hypophysektomierten Tieren (SAYERS-Test, 1202). Die Extrakte wurden den Rezipienten unverzüglich nach der Entfernung der linken Nebenniere in die Schwanzvene injiziert und nach einer Stunde auch die rechte Nebenniere herausgenommen. Die Bewertung der ACTH-Aktivität erfolgte auf Grund des Unterschiedes im Ascorbinsäuregehalt der beiden Nebennieren, da ja bekanntlich bei hypophysektomierten Ratten der Operationsstress und die unilaterale Adrenalectomie eine Vitamin C-Depletion nicht verursachen. ACTH-

TABELLE 15

Wirkung der aus intakten Hypophysen, bzw. aus den Hypophysentransplantaten unbehandelter und mit Pitressin behandelter Ratten hergestellten Extrakte auf den Ascorbinsäuregehalt der Nebenniere von vier Tage vorher hypophysektomierten Ratten

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Ascorbinsäuregehalt (mg/100 g Nebennierengewicht)		Durchschnitt der Differenzen	Wahrscheinlichkeit	Durchschnittliche prozentuelle Veränderung
			linke Nebenniere	rechte Nebenniere			
Kontrollen	8	203,8 ±17,9*	358,1 ±33,2*	385,4 ±30,9	+27,3 ±13,6	P>0,05	109,8
Extrakt aus intakten Hypophysen (0,1 mg/Ratte)	11	171,8 ±9,2	412,7 ±58,5	328,9 ±24,9	-85,3 ±17,1	P<0,001	80,1
Extrakt aus intakten Hypophysen (0,5 mg/Ratte)	8	208,8 ±6,9	472,6 ±10,7	347,8 ±15,0	-124,7 ±20,7	P<0,001	73,5
Extrakt aus transplantierten Hypophysen	7	167,1 ±15,6	363,9 ±12,4	384,4 ±18,4	+20,6 ±14,2	P>0,05	105,7
Extrakt aus transplantierten Hypophysen Pitressin behandelter Ratten	7	157,1 ±6,3	399,7 ±38,3	390,4 ±44,1	-10,9 ±23,9	P>0,05	97,1

* Mittelfehler

Verabreichung dagegen bewirkt — in Abhängigkeit von der Dosis — auch unter solchen Umständen eine Ascorbinsäureverminderung. Diese Methode ist somit nach zahlreichen Literaturangaben (162, 163, 890, 1200) auch zur ACTH-Titrierung geeignet. Eine grosse Schwierigkeit bei den Versuchen bedeutete, dass eine exakte Gewichtsbestimmung der Transplantate nicht möglich war, weil die überpflanzten Drüsen mit den die vordere Augenkammer umgebenden Geweben unzertrennlich verwachsen waren.

Die Transplantate hatten ein Gewicht von 2–3 mg, welcher Befund aber nicht der Wirklichkeit entspricht; die wahren Werte liegen weit niedriger. Vergleichsweise wurde ein aus der Adenohypophyse nicht operierter, unbehandelter Kontrollratten bereiteter Extrakt verwendet, der in Gaben von 0,1 bzw. 0,5 mg zur Anwendung gelangte. So viel kann mit Sicherheit behauptet werden, dass das Gewicht der zur Wertmessung benutzten Transplantate höher war als die Menge (0,1 bzw. 0,5 mg), die wir zur Bereitung der Kontrollextrakte verbrauchten.

Die in Tabelle 15 angeführten Resultate zeigen, dass die aus normalen Ratten stammenden Hypophysenextrakte bereits in Dosen von 0,1–0,5 mg bei den vier Tage zuvor hypophysektomierten Tieren eine signifikante Ascorbinsäuredepletion in der Nebenniere bewirkten. Der Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren der mit dem Hypophysenextrakt nicht behandelten hypophysektomierten Rezipienten erfuhr durch den Operationsstress bzw. die unilaterale Adrenalektomie keine wesentliche Veränderung. Bei Verwendung der aus den transplantierten Hypophysen hergestellten Extrakte (das Gewicht der zur Extraktbereitung verwendeten Transplantate betrug sicher mehr als 0,1 bzw. 0,5 mg) trat eine wesentliche Differenz im Vitamin C-Gehalt der Nebennieren nicht zutage.

Die Untersuchungen weisen also darauf hin, dass die transplantierte Adenohypophyse ACTH nicht enthält, oder zumindest ihr ACTH-Gehalt — gegenüber dem der Adenohypophysen der Kontrolltiere — signifikant verringert ist.

In den letzten Jahren ist durch Einführen einer Kanüle in die Nebennierenvene auch eine direkte quantitative Bestimmung der aus den Nebennieren entleerten Hormone möglich geworden (84, 164). Und da gegenüber den bisher angewandten Methoden dieses Verfahren eine viel sicherere und unmittelbarere Aufklärung über die Funktion der Nebennieren gibt, schien es lohnend zu untersuchen, welche Veränderung die Corticoidsekretion der Nebennieren nach der Transplantation der Adenohypophyse erfährt.

Versuchsobjekte waren intakte Kontrollen, seit mehr als einem Monat hypophysektomierte, sowie über eine autotransplantierte Adenohypophyse verfügende Ratten. Die Operationstechnik wurde bereits geschildert. Von der Totalität der Hypophysektomie, bzw. vom Gelingen der Transplantation haben wir uns natürlich auch in dieser Versuchsreihe überzeugt und nur die Ergebnisse der entsprechend operierten Tiere verwertet. Den Corticosterongehalt des aus den Nebennieren abfließenden Blutes haben wir nach der Methode von WEISZ und Mitarbeitern (1406) bestimmt. Die Kanüle wurde den mit Nembutal narkotisierten, mit Heparin vorbehandelten Ratten in die zuvor isolierte Vene der linken Niere eingeführt und das abfließende Blut 30 Minuten lang gesammelt. Inzwischen hatten sämtliche Ratten als Blutersatz 2 ml Ringerlösung erhalten. Das aufgefangene Blut wurde zentrifugiert, mit Äthylazetat extrahiert, die Extrakte nach Na_2CO_3 -Wasserreinigung mit 70%igem Alkohol und Petroläther partitioniert, in einem Benzol-Methanol-Wassergemisch (2:1:1) chromatographiert und die Chromatogramme nach Entwickeln in Tetrazoliumblau und Eluierung der quantitativen Bestimmung des gebildeten Formazans mit einem Äthylazetat-Methanolgemisch (7:3) im HAVEMAN-Photometer zugeführt. Die Corticosteronwerte sind in mikrog/h/kg angegeben. Im wesentlichen ähnlicher Methoden haben sich auch andere Autoren bedient (185, 1272). Nach der Blutentnahme aus der Nebennierenvene haben wir bei den noch lebenden Tieren die Nebennieren entfernt, auf der Torsionswaage auf 0,5 mg genau gewogen und ihr Gewicht auf 100 g Körpergewicht umgerechnet.

Die Ergebnisse bzgl. Nebennierengewicht und Corticosteronsekretion veranschaulicht Tabelle 16. Die Tabelle lässt feststellen, dass bei den hypophysektomierten, bzw.

TABELLE 16

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Nebennierengewicht mg/100 g Körpergewicht	Corticosteron $\mu\text{g}/1\text{h}/\text{kg}$ Körpergewicht
I.	Kontrollen	7	163,4 \pm 8,8*	18,0 \pm 2,8	65,46 \pm 6,24
II.	Hypophys-ektomiert	6	148,3 \pm 10,3	8,0 \pm 1,1	31,60 \pm 3,43
III.	Transplantiert	14	151,1 \pm 5,1	9,0 \pm 0,3	20,79 \pm 5,24

* Mittelfehler

Wahrscheinlichkeit:

I/II.	P<0,01	P<0,001
I/III.	P<0,001	P<0,001
II/III.	P>0,05	P>0,05

eine transplantierte Adenohypophyse besitzenden Tieren das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Nebennierengewicht — gegenüber dem der nicht operierten, intakten Kontrollen — beträchtlich verringert war. Zwischen den beiden operierten Gruppen war ein wesentlicher Unterschied nicht festzustellen. Was die Corticosteronausscheidung anbetrifft, deuten unsere Befunde darauf hin, dass bei hypophysektomierten bzw. über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten innerhalb der gleichen Zeit aus den Nebennieren bedeutend weniger Corticosteron entleert wird als bei den Kontrollen.

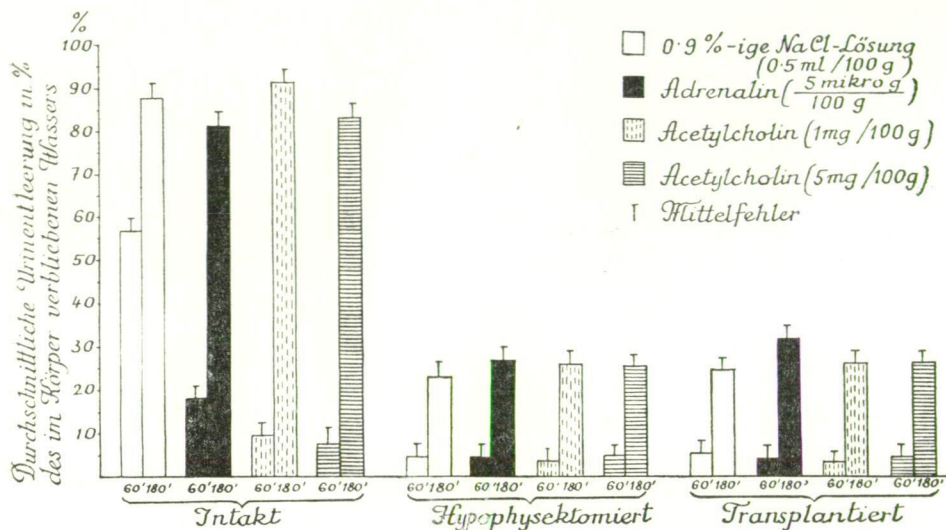
Diese experimentellen Befunde liessen uns zu dem Schluss kommen, dass die transplantierte Adenohypophyse nicht soviel ACTH zu sezernieren vermag, als zur Ausscheidung normaler Mengen Corticosterons erforderlich wäre. Ja, da die gefundenen Werte von den bei den hypophysektomierten Tieren erhaltenen nicht wesentlich verschieden sind, schien es — wenigstens auf Grund der Untersuchung dieser Parameter —, als ob ACTH in den überpflanzten Vorderlappen nicht mobilisiert würde.

Auf Grund dieser Ergebnisse schien es lohnend, einen Versuch mit der intraokularen Injection von Stoffen zu machen, die in der Einleitung der ACTH-Mobilisation eine Rolle spielen können. Zweifellos ist diese experimentelle Richtung, -obzwar die Suche nach den in der hypothalamo-hypophysealen humoralen Reizübertragung eventuell mitspielenden chemischen Mediatoren das beliebteste Gebiet der neuroendokrino-logischen Forschung der letzten Jahre ist — den bisher erörterten Versuchen schwer einzugliedern, doch sind wir der Ansicht, dass diese Untersuchungen nur scheinbar

eine Abweichung von der originalen Richtung: von dem Studium der hypothalamo-hypophysealen Beziehungen des Wasserhaushaltes, bedeuten. Unser ursprünglicher Plan war nämlich, in die vordere Augenkammer der Ratten, welche über eine transplantierte Adenohypophyse verfügten und einer diuretischen Reaktion unfähig waren,

Abbildung 22.

Wirkung von Adrenalin und Acetylcholin auf die Urinentleerung von intakten, hypophysektomierten, bzw. Adenohypophysen-transplantierten Ratten



Stoffe einzutragen, welche möglicherweise die Antidiurese aufheben und den normalen Zustand wiederherstellen könnten. Diese Versuche haben wir auch eingeleitet, allerdings mit negativem Ergebnis (es stellte sich heraus — wie aus Abbildung 22 ersichtlich —, dass das Acetylcholin bzw. das Adrenalin die diuretische Reaktion der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere nicht normalisiert; auf orale Wasserbelastung blieben die Ratten auch unter solchen Umständen oligurisch), sie aber bald darauf auch abgebrochen, da sich zeigte, dass mit akuten und kurzfristigen Einwirkungen der Wasserhaushalt, bzw. das atrophisierte endokrine System der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere nicht normalisiert werden kann. Es bedarf längere Zeit anhaltender Einflüsse, um die Funktion der endokrinen Drüsen wieder normal werden zu lassen. Dieses Prinzip wird die im folgenden zu besprechende Versuchsreihe überzeugend beweisen. Bevor wir aber zur Erörterung dieser Frage über gehen, sei nur noch erwähnt, dass wir dieses auch in theoretischer Hinsicht wichtige Problem aus zwei Gründen an der Hypophysen-Nebennierenrindenachse untersucht haben, und zwar einerseits, weil — wie wir später sehen werden — in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie eintretenden Antidiurese der herabgesetzten Ausscheidung der Nebennierenrindensteroiden eine wichtige Rolle zukommt und andererseits, weil die Adenohypophysen-Nebennierenachse dasjenige endokrine

System darstellt, dessen aktueller Funktionszustand mit mehreren Methoden relativ sicher beurteilbar ist.

In den erwähnten Versuchen haben wir in die vordere Augenkammer der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere Stoffe eingetragen, die eventuell eine ACTH-Sekretion auslösen könnten. Die in dieser Richtung angestellten Versuche verliefen aber vollkommen negativ: wurden nämlich zu dem in der vorderen Augenkammer Platz nehmenden, auch mit freiem Auge sichtbaren Transplantaten unmittelbar verschiedene Stoffe (Adrenalin, Serotonin, antidiuretische Hormonpräparate usw.) gegeben, so blieb die aus dem Blut der Nebennierenvene bestimmte Corticosteronmenge auch weiterhin niedrig. Nun injizierten wir einigen vor mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren grosse Mengen ACTH-Lösung in die vordere Augenkammer, doch brachten selbst 5,0 E wässrigen ACTHs keine Erhöhung der Corticosteronsezernierung zustande. In Anbetracht dieser negativen Bemühungen suchten wir die Wirkung von intravenös einverleibtem ACTH auf die Corticosteronausscheidung intakter bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierter Ratten zu verfolgen. In diesem Versuch wurden Tiere mit Adenohypophysentransplantaten nicht verwendet. Sämtliche Ratten erhielten beim Einführen der Nebennierenkanüle intravenös 1,0 E ACTH (Cortrophine, Organon). Unser Verfahren zur Corticosteronbestimmung haben wir schon weiter oben geschildert.

TABELLE 17

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Nebennierengewicht mg/100 g Körpergewicht	Corticosteron $\mu\text{g}/1\text{h}/\text{kg}$ Körpergewicht
I.	Intakt Unbehandelt	7	163,4 \pm 8,8*	18,0 \pm 2,8	65,46 \pm 6,24
II.	Intakt ACTH	7	191,4 \pm 20,5	21,0 \pm 2,8	62,14 \pm 5,00
III.	Hypophysektomiert Unbehandelt	6	148,3 \pm 10,3	8,0 \pm 1,1	31,60 \pm 3,43
IV.	Hypophysektomiert ACTH	7	140,0 \pm 9,9	10,3 \pm 1,2	28,36 \pm 8,03
* Mittelfehler				I/II.	P>0,05
Wahrscheinlichkeit:				III/IV.	P>0,05

Die Versuchsergebnisse sind an Tabelle 17 dargestellt, aus der erhellt, dass das Gewicht der Nebennieren nach der ACTH-Behandlung nicht wesentlich verändert war, was angesichts der kurzen Versuchsdauer auch natürlich ist. Doch war auch die Corticosteronausscheidung der intakten und der hypophysektomierten Ratten nicht nennenswert erhöht.

Nach Abschluss der Untersuchungen tauchte die Frage auf, ob mit ACTH-Gaben unter akuten Versuchsbedingungen bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren, deren Nebennieren schon ausgesprochen geschrumpft sind, überhaupt irgendwelche Veränderungen hervorzurufen sind. Um zu einer Entscheidung zu gelangen, haben wir seit länger als einen Monat hypophysektomierten Ratten in Aethernarkose die linke Nebenniere entfernt und unmittelbar darauf intravenös 1,0 E ACTH (Cortrophine, Organon) injiziert. Eine Stunde später wurde auch die rechte Nebenniere entfernt und ihr Ascorbinsäuregehalt mit der 2-4-Dinitrophenylhydrazin-Methode von ROE und KUETHER (1163) bestimmt.

Die Resultate veranschaulicht Tabelle 18.

TABELLE 18

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Ascorbinsäuregehalt mg/100 g Nebennierengewicht		Durchschnitt der Differenzen	Wahrscheinlichkeit	Durchschnittliche prozentuelle Veränderung
			linke Nebenniere	rechte Nebenniere			
Hypophys-ektomiert Unbehandelt	7	137,9 ±9,5*	295,4±56,5	297,3±47,3	+4,7±12,9	P>0,05	+1,57
Hypophys-ektomiert ACTH	6	146,7 ±8,7	383,2±52,6	237,2±43,7	-146,0±20,3	P<0,001	-40,2

* Mittelfehler

Wie festzustellen ist, hat bei unbehandelten hypophysektomierten Tieren der Operationsstress, bzw. die unilaterale Adrenalectomie im Vitamin C-Gehalt der Nebennieren nennenswerte Veränderungen nicht verursacht, während die ACTH-Dosierung eine erhebliche Ascorbinsäuredepletion zur Folge hatte.

Diese Versuche weisen somit darauf hin, dass die Corticosteronsekretion der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten auf Grund der direkten Bestimmung des Corticoidgehaltes des aus den Nebennieren abfließenden venösen Blutes — ähnlich wie bei den hypophysektomierten Tieren — weitgehend herabgesetzt ist. Auch die mit diesem Parameter erhaltenen Ergebnisse sprechen dafür, dass zu einer in normalen Mengen erfolgenden ACTH-Ausscheidung die direkten hypothalamischen Verbindungen unerlässlich sind. Die transplantierte Drüse ist nämlich nicht imstande, soviel ACTH zu mobilisieren als nötig wäre, um die Corticosteronsekretion der Tiere auf einem den normalen Ratten entsprechenden Niveau zu halten. Die Befunde stehen im Einklang mit den Beobachtungen von HUME und NELSON (667) und anderen

Autoren (476, 814, 833, 1281, 1438), die sich als Methode ebenfalls der Rindenhormonbestimmung bedienten und bei hypothalamuslädierten Tieren eine Verminderung der Corticoidsezernierung sahen.

Beachtenswert ist, dass bei intakten Ratten der Corticosterongehalt aus der Nebenniere des abfliessenden venösen Blutes selbst nach Einfuhr grosser ACTH-Gaben nicht wesentlich erhöht war. Diese Feststellung, welche die Ergebnisse von HUME (185) sowie HOLZBAUER und VOGT (656) bekräftigt, spricht dafür, dass wir unter den angewandten Versuchsbedingungen nicht die Sekretion der Ruhephase gemessen haben. Die der Blutentnahme vorausgehende operative Manipulation, bzw. die Blutentnahme selbst, bedeuten offenbar ein hochgradiger Stress und lösen eine intensive ACTH-Mobilisation aus, und dementsprechend ist die maximal gesteigerte Corticosteronsekretion selbst durch ACTH-Zufuhr nicht weiter zu steigern.

Nicht uninteressant ist dagegen, dass nach ACTH-Verabreichung auch in der Corticosteronsekretion der hypophysektomierten Tiere keine wesentliche Änderung zustande kam, obwohl gleichzeitig eine beträchtliche Ascorbinsäuredepletion eintrat (zweifelloos ist das Ausbleiben der Erhöhung nicht mit einer endogenen ACTH-Hypermobilisation zu erklären, da ja die hypophysektomierten Ratten naturgemäss über eine ACTH-Reserve nicht verfügen). Die Dichotomie der zur Beurteilung des Funktionszustandes des Hypophysen-Nebennierenrindensystems benutzten beiden Parameter, auf die bei verschiedenen lokalisierten Hypothalamusläsionen schon SLUSHER (1281), bzw. nach Hypophysenstielzertrümmerung auch wir (798) hingewiesen haben, kann unseres Erachtens nur so erklärt werden, dass zu einer gesteigerten Corticosteronsekretion eine entsprechende Nebennierenrindenkapazität und genügend lange Zeitdauer erforderlich sind. Bei den mehrere Wochen zuvor operierten Tieren ist nämlich schon eine beträchtliche Nebennierenrindenatrophie zur Entwicklung gelangt und unsere Ergebnisse zeigen, dass die atrophisierten Rindenzellen zu einer gesteigerten Hormonerzeugung innerhalb dieser kurzen Versuchsdauer nicht fähig waren. Auf die Wichtigkeit der entsprechenden Nebennierenrindenkapazität und Zeitdauer deuten auch die Versuche von SINGER und STACK-DUNNE (1272) hin. Diese Autoren fanden, dass mehrere Tage hindurch fortgesetzte ACTH-Behandlung die Corticosteronausscheidung hypophysektomierter Tiere wieder normalisiert.

Nachdem die Corticosteronsekretion der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere unter den angewandten Versuchsbedingungen selbst mit hohen ACTH-Gaben nicht zu steigern war, ist es offensichtlich, dass diese Methode zur Ermittlung der in der hypothalamo-hypophysären Reizübertragung der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten von verschiedener Seite (434, 475, 564, 592, 776, 1201) betonten chemischen Mediatorsubstanz — bzw. — substanzen — nicht geeignet sein kann. Umsonst würde man nämlich unmittelbar in der Augenkammer befindlichen Adenohypophyse den für die ACTH-Produktion bzw. -Mobilisation verantwortlichen Stoff zuführen, da, auch wenn eine ACTH-Sekretion einsetzen würde, die Veränderung in Ermangelung der entsprechenden Nebennierenrindenkapazität, bzw. infolge der zu kurzen Zeitspanne nicht nachgewiesen werden könnte. Wir sind auf Grund dieser Versuche zu der Ansicht gelangt, dass mit der Methode der Corticosteronbestimmung bei den Tieren mit transplantierte Adenohypophyse die hypophyseotrophe Wirkung nur auf die folgende Weise zu untersuchen wäre: 1. eine empfindlichere Corticosteronbestimmung, mit der auch bereits geringere Veränderungen erfassbar wären, 2. eine längere Versuchsdauer und 3. Tiere mit normalem, oder wenigstens annähernd normalen Nebennierengewicht (Hypophysenhomotransplantation und dann, wenn die Transplantation erfolgreich war, Entfernung der eigenen Hypophyse des Tieres. An-

schliessend könnte der Versuch durchgeführt werden, da einige Tage nach der Operation die Nebennieren noch nicht atrophisiert sind).

Schliesslich sei bemerkt, dass es verfehlt wäre, aus dem obigen Versuch schliessen zu wollen, dass die Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren (SAYERS-Test, 1202) eine empfindlichere und geeignetere Methode zur Registrierung des aktuellen Funktionszustandes der Hypophysen-Nebennierenrindenachse wäre. Bei Applikation geringerer ACTH-Gaben zeigen die Nebennieren der vor mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nämlich auch mit dieser Methode eine verminderte Empfindlichkeit (795), ja es muss sogar auf die in mehreren Versuchsreihen beobachtete Tatsache aufmerksam gemacht werden, dass die in den geschrumpften Nebennieren der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nachweisbare Vitamin C-Gesamtmenge in der Regel eine geringere ist. Deswegen ist das Ausmass der Ascorbinsäuredepletion bedeutend schwerer und nur in weniger zuverlässiger Weise bewertbar.

Die obigen Befunde lassen die Frage der Sensibilität stark in den Vordergrund treten. Sie ist unseres Erachtens als ein grundlegendes Problem zu betrachten und bezieht sich nicht nur auf die Gewebe, sondern auch auf die peripherischen endokrinen Drüsen. Unter gewissen Bedingungen erfährt nämlich die Empfindlichkeit — und gerade hierauf deutet die geschilderte Versuchsreihe hin — der peripherischen endokrinen Drüsen gegenüber der vom Troph-Hormon ausgelösten Stimulation eine Änderung, mit anderen Worten: die gleiche Hormonmenge verursacht bei herabgesetzter Empfindlichkeit in den endokrinen Organen nur eine geringgradigere Aktivitätserhöhung. Die Kenntnis der Empfindlichkeit, d. h. der Änderung des Reaktionsvermögens, ist unseres Erachtens nicht nur in theoretischer, sondern auch in praktischer Hinsicht bedeutungsvoll. In theoretischer Hinsicht, weil sie die Leistung des endokrinen Apparates, die koordinierte Funktion der einzelnen Glieder des Systems beleuchtet und die Existenz eines Mechanismus vermuten lässt, der in seinen Einzelheiten heute noch absolut unbekannt ist, dessen Klarstellung äusserst perspektivistisch erscheint und eine Aufgabe der Zukunft darstellt. In praktischer Beziehung, weil sie in Verbindung mit der Auswertung der Versuche die Aufmerksamkeit auf eine nicht zu vernachlässigende, beträchtliche Fehlerquelle lenkt.

Zurückkehrend auf die Funktion der transplantierten Adenohypophyse zeigen unsere Untersuchungen, dass die Hormonproduktion der überpflanzten Drüse weitgehend herabgesetzt ist. Im wesentlichen war — nach den erhaltenen Ergebnissen — nur die Ausscheidung des luteotropen Hormons zu beweisen; bzgl. der Sekretion der übrigen Vorderlappenhormone (Untersuchungen über das STH wurden nicht angestellt) endeten unsere Versuche mit negativem Ergebnis.

Es erheben sich nun eigentlich zwei wichtige Fragen: 1. Kam die nachgewiesene Funktionsverminderung wirklich zustande? 2. Kann es als erwiesen gelten, dass die Funktionsverminderung tatsächlich eine Folge der Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Vermindungen ist?

Beide Fragen sind nicht nur deshalb von Bedeutung, weil ihre Beantwortung Anhaltspunkte über die funktionellen Beziehungen zwischen Hypothalamus und Hypophyse, sowie über die Brauchbarkeit der in der Forschung angewandten Methoden geben könnte, sondern auch weil sie eine Stellungnahme hinsichtlich der hypothalamischen Regulation des Wasserhaushaltes begünstigen könnten.

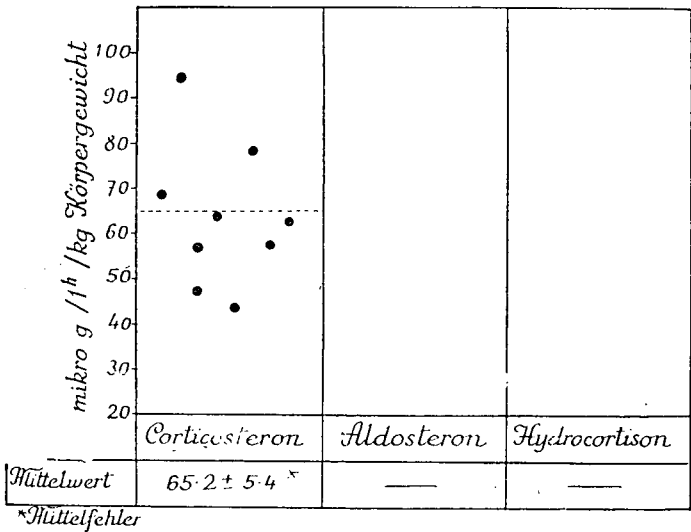
Was die erste Frage betrifft, ist wohl kaum zu bezweifeln, dass die Funktion der transplantierten Adenohypophyse in der Tat herabgesetzt ist. Wir haben die funktionelle Kapazität der überpflanzten Drüse an zahlreichen Ratten mit grosser Sorgfalt und verschiedenen Methoden studiert und sind dabei zu gleichsinnigen Resultaten ge-

kommen. Bevor wir aber das Problem als beruhigenderweise abgeschlossen betrachten, muss doch untersucht werden, welche Gegenargumente unserer Konklusion gegenüber erhoben werden können.

Das erste ist die Brauchbarkeit bzw. Empfindlichkeit der benutzten Methoden. Die angewandten Verfahren — eventuell mit Ausnahme der Eosinophilenzählung — dürften bei entsprechender Kritik auch zur Beurteilung des Funktionszustandes geeignet sein. Was die Eosinophilenzählung anbelangt, ist bekannt, dass dieses Verfahren in den letzten Jahren einer berechtigten Kritik unterzogen wurde (627, 1386). Es hat sich herausgestellt, dass die Spezifität der Methode überaus fragwürdig ist, da in einem Teil der Fälle auf die Wirkung gewisser Stoffe auch bei hypophysektomierten bzw. adrenaletomierten Tieren eine erhebliche Verringerung der eosinophilen Zellen resultierte (1009). Zu wesentlich ähnlichen Konklusionen führten auch unsere eigenen Untersuchungen. Wir sahen, dass in einzelnen Fällen auch bei Ratten, deren totale Hypophysektomie auch durch die Sektion erwiesen war, nach Einverleibung verschiedener Stressorsubstanzen eine signifikante Eosinopenie zur Entwicklung gelangte. Nach diesen Beobachtungen konnte natürlich die bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten eingetretene Eosinopenie nicht als ein überzeugender Beweis für die Funktion der hypophyseo-adrenocortikalen Achse gedeutet werden.

Die zytologische Untersuchung der Vaginalausstriche, die Messung der Sauerstoffkonsumption, die mittels Uterustraumatisation auslösbare Deziduombildung, die Prüfung der Ascorbinsäuredepletion in den Nebennieren (SAYERS-Test, 1202), die Analyse

Abbildung 23
Steroidgehalt des venösen Blutes der
Nebenniere der Ratten



des ACTH-Gehaltes der Hypophyse mit Hilfe des SAYERS-Testes (1202), sowie die direkte papierchromatographische Bestimmung der Nebennierensteroiden — bei Ratten des Corticosterons — (die unsererseits benutzte Methode ist, wie auch aus Abbildung

23 hervorgeht, nicht sensitiv genug, um aus dem abfließenden venösen Blut der Nebenniere einer Ratte auch das sezernierte Aldosteron nachweisen zu können) — sind in der experimentellen Endokrinologie sämtlich als bewährte Methoden zu betrachten. Die mit diesen Verfahren gefundenen Funktionsänderungen können als objektiv und zuverlässig angesprochen werden. Problematisch dürfte lediglich die Empfindlichkeit dieser Verfahren sein. Zweifellos können mit den benutzten Methoden die bedeutenderen funktionellen Verschiebungen entschieden und in reproduzierbarer Weise nachgewiesen werden; nicht von der Hand zu weisen ist aber auch die Möglichkeit, dass leichte oder minimale Funktionsabweichungen verborgen bleiben können. Dies gilt eigentlich für alle bei der endokrinologischen Forschung im Gebrauch stehenden Methoden, desgleichen aber auch für die in der klinischen Endokrinologie benutzten Verfahren. Aus diesem Grunde können wir in Verbindung mit unseren eigenen Versuchen nur behaupten, dass die Funktionstüchtigkeit der transplantierten Adenohypophyse (mit Ausnahme des STH bzw. LTH; das erstere haben wir nämlich nicht untersucht, die Sekretion des letzteren haben auch wir beobachtet) bedeutend nachlässt, und es ist auch nicht mit voller Sicherheit auszuschließen, dass aus der transplantierten Drüse geringe oder minimale Hormonmengen dennoch sezerniert werden können.

Unterstützt wird die Notwendigkeit einer vorsichtigen Stellungnahme auch durch unsere Feststellung — und hierauf deuten auch die Untersuchungen anderer Autoren hin (309, 372)—, dass die Empfindlichkeit der atrophisierten peripherischen endokrinen Drüsen gegenüber der stimulativen Wirkung der Troph-Hormone herabgesetzt ist. Diese Tatsache muss betont werden, weil es vorstellbar ist, dass die transplantierte Adenohypophyse nicht vollkommen inaktiv ist, sondern Hormone produziert, wenn auch in bedeutend geringerer Menge als normalerweise. Diese minimale Hormonmenge reicht aber nicht aus, um das normale Gewicht und die Empfindlichkeit der peripherischen endokrinen Drüsen aufrecht zu erhalten; sind dann später Atrophie und Hyposensitivität einmal zur Entstehung gekommen, so kann bei den seit mehreren Wochen operierten Tieren die Wirkung der eventuell mobilisierten Hormone nicht mehr registriert werden.

Wir haben im Laufe unserer Versuche häufig auch das Gewicht bzw. die histologische Struktur der endokrinen Organe studiert. Zu erörtern ist kurz auch die Brauchbarkeit dieser Methoden. Wie allgemein bekannt, kann aus dem Gewicht bzw. der histologischen Struktur der peripherischen endokrinen Drüsen auch auf ihre Funktion geschlossen werden. Eine wohlbekannte Tatsache ist, dass nach der Hypophysektomie Gonaden, Schilddrüse und Nebennierenrinde atrophisieren. In den letzten Jahren sind aber verschiedene Mitteilungen erschienen, nach denen die Funktion bzw. das Gewicht und die Gewebsstruktur der peripherischen innersekretorischen Drüsen nicht immer parallel verändert sind. Das beste Beispiel zum Beweise der Richtigkeit dieser Feststellung ist vielleicht die Entwicklung des Thiouracil-Kropfes (141, 491, 1136). Thiouracildarreichung bewirkt enorme Vergrößerung der Schilddrüse, der histologische Bau deutet auf typische Hyperfunktion hin; gleichzeitig ist die Thyroxinproduktion gehemmt. In den Geweben kommt es zur „Hypothyreose“ und die TSH-Sekretion ist gesteigert. Ein ähnliches Beispiel ist auch in Verbindung mit den Nebennieren zu erwähnen: Im Falle einer Amphenon-Behandlung ist die Sekretion der Corticoide behindert und dennoch — oder richtiger gerade deswegen — sind die Nebennieren bedeutend vergrößert und weisen histologisch auf „Hyperfunktion“ hindeutende Zeichen auf (491, 635, 636, 1172, 1359, 1374).

Auf Grund der angeführten Daten müssen wir uns dahin aussprechen, dass aus dem histologischen Bilde bzw. aus den Gewichtsveränderungen Schlüsse auf den funktionellen Zustand nur mit grösster Vorsicht zu ziehen sind. Es muss die Tatsache akzep-

tiert werden, dass zwischen der Intensität der Hormonproduktion, dem histologischen Bilde und dem Gewicht des Organs eine Parallele nicht immer besteht, sondern sogar auch entgegengesetzte Reaktionen zu beobachten sind. So kann es vorkommen, dass die histologisch als hyperfunktionierend anmutende, vergrösserte Drüse weniger Hormon sezerniert als eine normale. Es sei nur noch bemerkt, dass eine Parallelität viel eher zwischen dem Gewicht und dem histologischen Bilde der peripherischen endokrinen Drüsen einerseits und der Stimulation der Drüse andererseits zu beobachten ist, als zwischen dem Gewicht und der histologischen Struktur einerseits und ihrer aktuellen Funktion, d. h. der Hormonproduktion, andererseits. Hieraus erklärt sich z. B. die bei thiouracil- bzw. amphenonbedingter Schilddrüsen- und Nebennierenrindenhyperplasie beobachtete Inkongruenz zwischen Gewebsbild, Organgewicht und Hormonsekretion. Infolge der auf die peripherische endokrine Drüse unmittelbar einwirkenden Hemmung gehören Hormonproduktion und Hormonfreisetzung auf oder werden gedrosselt. Da die Hormonkonzentration im Blute nachlässt, erfährt die Sekretion des Troph-Hormons eine Steigerung, und diese führt zur Vergrösserung der peripherischen endokrinen Drüse. Mit dieser Vorstellung ist es gut vereinbar, dass nach Verabreichung von Troph-Hormon in den peripherischen endokrinen Drüsen Hyperplasie, und durch Einfuhr der Hormone der peripherischen Drüsen Atrophie ausgelöst werden kann. Nach dieser Theorie bestehen zwischen der mittels Gewichtsbestimmung bzw. histologisch festgestellten Hyperplasie und Atrophie hinsichtlich der funktionellen Beurteilung grosse Unterschiede. Die Hyperplasie kann nämlich das morphologische Substrat sowohl für eine gesteigerte, als auch für eine herabgesetzte Funktion gleichermaßen sein, während die Atrophie nur im Falle einer echten Hypofunktion zustande kommen kann. Aus dem einer Hypofunktion entsprechenden histologischen Bilde der peripherisch-endokrinen Drüsen bzw. ihrer Gewichtsabnahme kann also weitaus entschiedener auf den Funktionszustand geschlossen werden als bei der Beobachtung hyperplastischer Drüsen. Bei Anwendung dieser Theorie auf die über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten lässt sich sagen, dass die nachgewiesene endokrine Atrophie tatsächlich als das morphologische Substrat der Hypofunktion, der verminderten hormonalen Stimulation, aufzufassen ist, d.h. auch unsere morphologischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass die überplanzte Adenohypophyse weniger Hormon sezerniert.

Die erhaltenen Ergebnisse können auch dadurch verfälscht werden, dass die eventuell produzierten Hormone aus der vorderen Augenkammer nicht resorbiert, bzw. dort lokal inaktiviert werden. Schliesslich ist es auch vorstellbar, dass der die Hormonsekretion induzierende Stimulus, z. B. die angewandten Stressorstoffe, oder die infolge ihrer Verabreichung freigesetzten humoralen Mediatoren nicht in hinreichender Menge zu der in der vorderen Augenkammer Platz nehmenden Hyophyse gelangen.

Systematische Untersuchungen über diese Möglichkeiten liegen nicht vor. Wir können nur behaupten, dass die transplantierte Drüse gut vaskularisiert wurde und ihre Substanz von einem üppigen Kapillarnetz durchzogen ist. Wenn auch zweifelsohne in den zentralen Teilen der Drüse ein geschrumpftes, fibröses Bindegewebe angereichert (eine Folge der im Laufe der Transplantation zur Geltung kommenden Hypoxie) und dieses Gebiet weniger reich vaskularisiert ist, lässt doch die Anwesenheit der zwischen den Drüsenzellenbündeln befindlichen, mit roten Blutkörperchen ausgefüllten, weiten Sinusoide jeden Zweifel darüber ausschliessen, dass diese Zellen in Beziehung zum kreisenden Blut stehen. Diese Feststellung wird auch durch die Untersuchungen von GREEN (544) bestätigt, der Nierengewebe in die vordere Augen-

kammer transplantierte, den Tieren dann Phenosulfonphthalein injizierte und feststellte, dass im transplantierten Nierengewebe Anreicherung des Farbstoffes stattfand. Auch die Literaturangaben sprechen dafür, dass die in dem in die vordere Augenkammer transplantierten Gewebe gebildeten Stoffe resorbiert werden. Man wies z. B. nach, dass die Hormone von transplantierten Ovarien (4, 16, 217, 528, 831, 953, 1402, 1462) bzw. der Schilddrüse (1460, 1462) aus der vorderen Augenkammer in den Organismus gelangen. Obwohl uns über derartige Untersuchungsreihen in Verbindung mit der Hypophyse nichts bekannt ist, haben wir doch keinen Grund zu bezweifeln, dass aus der vorderen Augenkammer auch die Hypophysenhormone zur Resorption gelangen können. Wenn dem so ist, so beweist das, dass die transplantierte Adenohypophyse luteotrophes Hormon sezerniert. Hierfür sprechen auch die mit empfindlichen Methoden angestellten Untersuchungen, welche zeigen, dass in der überpflanzten Drüse auch geringe Mengen ACTH und TSH produziert werden können.

Die zweite grundsätzliche Frage lautete, ob die verminderte Funktion der transplantierten Adenohypophyse tatsächlich eine Folgeerscheinung der Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen ist. Dieses Problem ist — unseres Erachtens ziemlich unrichtigerweise — bisher nur selten in Erwägung gezogen worden. Es ist kaum zu bezweifeln, dass die Transplantation zur sicheren Aufhebung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen führt. Im allgemeinen ist aber auch akzeptiert worden, dass die Hypofunktion der überpflanzten Drüse auf das Fehlen der direkten hypothalamischen Verbindungen zurückzuführen ist, doch ist dieser Standpunkt unserer Ansicht nach nicht vollkommen begründet und bedarf noch der Beweisführung.

Zum Beweise der Bedeutung der hypothalamischen Verbindungen müssen alle jene Faktoren in Betracht gezogen werden, die ausser der fehlenden hypothalamischen Stimulation für die verminderte Funktion der transplantierten Adenohypophyse verantwortlich sein können. Es ist nämlich die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass eventuell auch andere Mechanismen zur Geltung kommen, die in der überpflanzten Drüse die Sekretion der Hormone hemmen. Diesbezüglich kommen in erster Linie das Problem der Gewebsimmunität, des funktionshemmenden Milieus und der Volumverminderung in Frage.

Was die gewebliche Immunität betrifft, ist bekannt, dass der Erfolg der Transplantation weitgehend von den immunologischen Umständen abhängt. Seit den Untersuchungen von MEDAWAR und Mitarbeitern (971, 972) ist dieses Forschungsgebiet in den Mittelpunkt des Interesses gerückt (113—115, 243, 370, 722, 932—934, 1227, 1390, 1461). Es wurde festgestellt, dass die Lebensfähigkeit der überpflanzten verschiedenen Gewebstückchen von den immunologischen Reaktionen weitgehend beeinflusst wird. Das Transplantat ist nämlich für den Organismus ein fremder Stoff, gegen den er sich mit verschiedenen Schutzmassnahmen zur Wehr setzen kann. Es werden Antikörper gebildet, welche die übertragenen Gewebstückchen vernichten. Dieser Mechanismus kann in der vorderen Augenkammer auch gegenüber der transplantierten Adenohypophyse in Aktion treten (234, 543, 1031) und somit einen ätiologischen Faktor in der Aufhebung, oder zumindest Verminderung der Hormonerzeugung seitens der Drüsenzellen sein. Wir selbst sind dieser Frage nicht nachgegangen und können diesbezüglich nur die folgende Beobachtung erwähnen. In der transplantierten Drüse werden histologisch — fast ausnahmslos — entzündliche Zellelemente erkennbar, und zwar in den ersten Tagen nach der Transplantation polymorphkernige Leukozyten, die aber alsbald von mononukleären Zellen abgelöst werden. Die „entzündlichen Elemente“ nehmen vorwiegend in den zentralen Anteilen, im fibrotischen Bindegewebe

Platz, sind fallweise aber auch herdförmig angeordnet zwischen den Drüsenzellen anzutreffen. Die Lymphozyten sind im Übergewicht, doch können auch Plasmazellen vorkommen. Die aus polymorphkernigen Zellen bestehende entzündliche Frühreaktion halten wir natürlich nicht für eine Teilerscheinung des Immunmechanismus. Von der aus mononukleären Zellen gebildeten, nicht intensiven, gewöhnlich aber nachweisbaren Infiltration dagegen ist anzunehmen, dass sie das morphologische Substrat der immunologischen Antwort des Organismus ist und zwar um so mehr, als das Transplantat auch Plasmazellen enthält. Von diesen Zellen wiederum wird verschiedenerseits behauptet (282, 368, 402, 928, 1228), dass sie in der Antikörperbildung eine bedeutende Rolle spielen. Auf die Wichtigkeit der immunologischen Faktoren weisen auch die Untersuchungen von MARTINEZ und Mitarbeitern (935) hin. Diese Autoren fanden, dass in Verbindung mit der Hypophysenhomotransplantation eine sogenannte Immuntoleranz auslösbar ist. Unter solchen Umständen produziert die überpflanzte Drüse beträchtliche Mengen Hormons, doch kann ohne Hervorrufung einer Immuntoleranz die Hormonsekretion nicht erwiesen werden. Diese bedeutungsvoll erscheinenden Untersuchungen zeigen also, dass die Funktionstüchtigkeit der transplantierten Drüse auch infolge immunologischer Reaktionen herabgesetzt sein kann. Unseres Wissens ist diese Frage seither nicht weiter untersucht und auch die Beobachtungen von MARTINEZ und Mitarbeitern (935) noch nicht bekräftigt worden.

Obwohl das Vorhandensein von Plasmazellen in den Transplantaten bzw. die Ergebnisse von MARTINEZ und Mitarbeitern (935) darauf hindeuten, dass für die verminderte Hormonsekretion der transplantierten Adenohypophyse auch immunologische Faktoren verantwortlich sein können, dürfte unseres Erachtens im Zustandekommen der Hypofunktion diesem Mechanismus doch wohl keine wesentliche Rolle zukommen. Diese Auffassung unterstützen mehrere experimentelle Beobachtungen. Auch wir sahen, dass in der histologischen Struktur und der funktionellen Kapazität der auto- bzw. homotransplantierten Adenohypophyse kein nennenswerter Unterschied besteht (die über eine homotransplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere müssen im Falle der zur Beurteilung der Funktion vorgenommenen Versuche natürlich hypophysektomiert werden), es ist jedoch kaum verstellbar, dass gegenüber der autotransplantierten Drüse immunologische Mechanismen in Aktion träten. Ein beachtenswertes Argument gegen die immunologische Erklärung ist ferner die Frage, wie es zu erklären ist, dass — sofern diesem Mechanismus tatsächlich Bedeutung zukommen sollte — nur die Sekretion gewisser Hormone nachlässt, während das luteotrophe Hormon weiter produziert wird. Für diese Hypothese liefern auch die Ergebnisse der später zu erörternden, experimentellen Hypophysentransplantation keine Stütze. Schliesslich sei erwähnt, dass die Funktion der transplantierten Adenohypophyse durch Cortisongaben nicht normalisierbar ist. Von diesem Hormon haben verschiedene Forscher nachgewiesen (125, 1367, 1368), dass es die Immunmechanismen zu inhibieren vermag. Ein überzeugendes Argument für die Richtigkeit dieser Auffassung ist, dass im Cortisonschutz unter bestimmten experimentellen Kautelen sogar auch die Heterotransplantation erfolgreich sein kann (6, 1062, 1367, 1369, 1462). Wir haben mit Cortison zwei Versuche durchgeführt. Im ersten erhielten die Ratten vom Tage der Transplantation an acht Tage hindurch täglich 10 mg Cortison subkutan injiziert. Im zweiten waren Dosis und Behandlungsmodus die gleichen, nur wurde mit der Cortisonzufuhr erst einen Monat nach der Transplantation begonnen. Zur Beurteilung der Funktion wurde das vaginale zytologische Bild der Tiere, sowie das Gewicht und die histologische Struktur der peripherischen endokrinen Drüsen untersucht; wesentliche Veränderungen waren beim Vergleich mit den über eine transplantierte Adeno-

hypophyse verfügenden, mit Cortison aber nicht behandelten Ratten nicht festzustellen. Die Bewertung der Versuche wird natürlich dadurch erschwert, dass das Cortison die hypophysäre Funktion — zumindest die ACTH-Ausscheidung — auf dem Wege über den „feed back“-Mechanismus hemmt (415, 417, 686). In Anbetracht dieses Sachverhaltes kann bezüglich der Frage der eventuellen ACTH-Sekretion auf Grund dieser Untersuchungen offensichtlich nicht Stellung genommen werden. Die Ausscheidung der gonadotropen Hormone hingegen wird durch Cortison nicht gehemmt, ja nach manchen Angaben bewirkt es sogar eine Steigerung derselben (133, 257, 796, 910, 1003, 1296), doch haben wir in den Gonaden Zeichen, welche auf eine Mobilisation der gonadotropen Hormone hingedeutet hätten, nicht beobachtet.

Auf Grund der obigen Befunde nehmen wir an, dass die Gewebsimmunität in der Hypofunktion der transplantierten Adenohypophyse belanglos ist.

Schwerer ist die Annahme auszuschliessen, dass die Hormonsekretion der transplantierten Drüse deshalb nachlässt, weil das neue Milieu ungünstig ist und so die Zellen ihr normales Hormonproduktionsvermögen einbüßen. Auf diese Möglichkeit ist von verschiedener Seite (271, 545, 1474–1476) aufmerksam gemacht worden. In der Tat ist es vorstellbar, dass in der Entstehung des Hypopituitarismus auch das ungünstige Milieu mit eine Rolle spielt. Es ist der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass die Sauerstoffversorgung der überpflanzten Adenohypophyse inadequat sei oder der normale Stoffwechsel der Zellen durch das veränderte Enzymspektrum im neuen Milieu ungünstig beeinflusst wird. Diese Faktoren — die Hypoxie und der pathologisch gewordene Stoffwechsel — können auch unabhängig von den hypothalamischen Verbindungen eine beträchtliche Funktionsverminderung bewirken. In dieser Frage Stellung zu nehmen ist nicht nur deshalb sehr schwer, weil in der uns zur Verfügung stehenden Literatur über ähnliche Untersuchungen nichts erwähnt ist und auch wir das Problem nicht analysiert haben (die Beobachtung, dass das luteotrophe Hormon aus der transplantierten Adenohypophyse mobilisiert wird, kann die Frage nicht entscheiden, da es vorstellbar ist, dass die dieses Hormon erzeugenden Zellen eventuell am resistentesten gegen die ungünstigen Verhältnisse sind), sondern auch deshalb, weil die Beantwortung der Frage — gleich in welcher Richtung — auch methodisch auf grosse Schwierigkeiten stösst.

Auf Grund der erwähnten Überlegungen können wir nur schliessen, dass eine funktionshemmende Wirkung des veränderten Milieus nicht mit Sicherheit abzulehnen ist, und dieser heute noch nicht näher geklärte Mechanismus kann mit daran beteiligt sein, dass die funktionelle Kapazität der transplantierten Adenohypophyse erheblich eingeschränkt ist. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung scheinen von äusserster Wichtigkeit, da eine Lösung der aufgeworfenen Probleme nur so möglich sein dürfte.

Gewisse Angaben sprechen dafür, dass in der Entwicklung der Hypofunktion der Adenohypophyse auch die Verringerung der Parenchymmenge eine wichtige Rolle spielt. Diese Hypothese hatten in verschiedener Form als erste BARNETT und GREP (63) erwogen. Sie fanden nämlich beim Studium der Struktur und Funktion der innersekretorischen Drüsen hypophysenstielladiierter Tiere, dass die Funktion der peripherischen endokrinen Drüsen nachlässt und gleichzeitig in der Adenohypophysensubstanz ausgedehnte Nekrosen bestehen. (Das Absterben der Gewebe kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass anlässlich der Stielläsion auch die portalen Gefässe geschädigt werden, was zur herabgesetzten Blutversorgung der Drüsenzellen, und wegen der brechung der direkten hypothalamischen Beziehungen, dem Fehlen der neuro humo-Hypoxie auch zu Nekrosen führt.) So lag der Gedanke auf der Hand, dass die Ein-

schränkung der funktionellen Kapazität der Adenohypophyse mit der Volumverkleinerung des Parenchyms im Zusammenhang stehen dürfte. Tatsächlich ist wohl kaum zu bezweifeln, dass im Falle einer zahlenmässigen Reduktion der Drüsenzellen auch in Unabhängigkeit von den hypothalamischen Verbindungen weniger Hormon gebildet wird. Demnach besteht eine gewisse Parallele zwischen der produzierten Hormonmenge und der Grösse des Hypophysenvolums. Wohlbekannt ist auch in der humanen Pathologie die Tatsache, dass die im Anschluss an pathologische Prozesse zustande kommende Vernichtung der Hypophysensubstanz oder Entfernung grosser Teile des Drüsenparenchyms zum Hypopituitarismus führen kann (778).

Bei der ausführlichen morphologischen Analyse unseres eigenen Materials sahen wir, dass das Adenohypophysenvolum auch infolge der Transplantation stark abnimmt. Zur Entwicklung der adäquaten Vaskularisation ist nach der Transplantation eine bestimmte Zeit erforderlich. Da dieser Vorgang nicht allzu schnell vonstatten geht, kommt es wegen der Hypoxie zur Nekrotisierung eines Teiles des Parenchyms und, da nach unseren Untersuchungen die Drüsenzellen einer wesentlichen Regeneration nicht fähig sind, ist es verständlich, dass ihre Zahl nach der Transplantation geringer wird und auch weiterhin hinter der normalen, oder richtiger der überpflanzten, zurückbleibt. Diese Reduktion des Volums kann natürlich auch dafür verantwortlich sein, dass die transplantierte Adenohypophyse weniger Hormon erzeugt.

Diese Frage erweist sich auch bei der Interpretation der bzgl. des Wasserhaushaltes erhaltenen Ergebnisse als überaus wichtig, so dass wir auf sie im weiteren noch zurückkommen werden. Es ist nämlich nicht gleichgültig, ob wir bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren die nach oraler Wasserbelastung beobachtete Antidiurese auf die Unterbrechung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen, oder aber auf die Verkleinerung der Hypophysensubstanz zurückführen. Im ersteren Falle konnten wir nämlich mit unseren Untersuchungen auf einen in der Regulation des Wasserhaushaltes fungierenden, bisher unbekannten Mechanismus hinweisen, während im letzteren unsere Versuche eine Schlussfolgerung auf die hypothalamische Steuerung der Adenohypophyse nicht zulassen.

Hinsichtlich der funktionsbeeinträchtigenden Wirkung der Volumverminderung des Hypophysenparenchyms kann am ehesten auf Grund jener Beobachtungen Stellung genommen werden, die an Hand der endokrinologischen Untersuchungen beim partialen Fehlen des Verderlappens gesammelt wurden. Glücklicherweise stehen uns derartige Daten in grösserer Zahl zur Verfügung. Bei organischen Erkrankungen der menschlichen Hypophyse ist nämlich oft nur ein Teil der Drüsensubstanz zugrunde gegangen. Die gründliche endokrinologische bzw. morphologische Analyse solcher Kranken liefert nützliche Hinweise betreffs der funktionellen Folgen der Verminderung des Hypophysengewebes. Wichtige Resultate bieten auch die experimentellen Untersuchungen an partial hypophysektomierten Tieren.

An menschlichem Material ist dieses Problem am intensivsten von SHEEHAN (1250, 1251, 1253, 1255) in Angriff genommen worden. SHEEHAN hat zahlreiche an postpartaler Hypophysennekrose (SHEEHAN-Syndrom) leidende Kranke gesammelt und jahrelang beobachtet, ihren endokrinen Status eingehend untersucht und nach ihrem Tode ihre Hypophysen — zu Serienschnitten aufgearbeitet — studiert. Diese mit grosser Umsicht und Sorgfalt durchgeführten und überaus bedeutungsvollen Untersuchungen haben zu dem gleichsinnigen Resultat geführt, dass das Fehlen von 50% der Hypophysensubstanz eine wesentliche und nachweisbare Funktionsverminderung noch absolut nicht verursacht. Selbst ein 75%iger Ausfall der Drüse hat nur auf diskrete oder mässige Hypofunktion hindeutende Symptome und Laboratoriumsabweichungen

chungen zur Folge. 95% des Vorderlappens müssen zugrunde gehen, um schweren Hypopituitarismus entstehen zu lassen.

Zu wesentlich ähnlichen Schlüssen wie die Feststellungen SHEEHANS (1253) führten auch die Ergebnisse von Tierversuchen. SMITH (1288) sah bei Ratten, CAMPBELL (198) bei Kaninchen, KELLER und Mitarbeiter (726), GANONG und HUME (477) bei Hunden nach partieller Hypophysektomie, dass mehrere der endokrinen Funktionen nach Entfernung eines beträchtlichen Teiles der Hypophyse erhalten blieben. Beachtenswerterweise waren gewisse endokrine Reaktionen selbst noch nach 90%iger Exstirpation der Hypophyse auslösbar.

Die angeführten Daten liefern keine Stütze für die Annahme, dass die Hypofunktion der transplantierten Adenohypophyse durch die Volumverminderung bedingt wäre, denn die obigen Versuche beweisen eindeutig die grosse Reservekapazität der Hypophyse und zeigen, dass beim Fehlen der Hälfte des Vorderlappens auf Hypopituitarismus hinweisende Zeichen noch absolut nicht zur Entwicklung gelangen. Zweifellos tritt eine — auf die Hypoxie zurückzuführende — Volumverminderung des Transplantats ein, doch ist die zahlenmässige Abnahme der Drüsenzellen keine so hochgradige, dass sie die beobachtete extensive Hypofunktion voll und ganz zu erklären vermöchte. Natürlich ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass in der beträchtlichen Verminderung der Hormonsekretion auch die quantitative Verringerung des Parenchyms eine Rolle spielen mag, doch kann dies an sich nicht der einzige und entscheidende Faktor sein, und es muss unbedingt auch mit dem Eingreifen anderer Mechanismen gerechnet werden.

Nachdem wir uns mit den in Verbindung mit der Gewebssimmunität, der eventuellen funktionshemmenden Fähigkeit des Milieus, sowie der Volumverminderung sich ergebenden Probleme kurz befasst haben, scheint auch eine Erörterung jener experimentellen Beobachtungen nötig, die vermuten lassen, dass in der Einschränkung der Funktionstüchtigkeit der transplantierten Adenohypophyse die Unterbrechung der direkten hypothalamischen Beziehungen von Bedeutung ist. Es würde den engen Rahmen dieser Arbeit überschreiten, und so beabsichtigen wir auch nicht eingehend zu analysieren, durch welchen Mechanismus und auf welche Weise der Hypothalamus seine Wirkung auf die Drüsenzellen der Adenohypophyse entfaltet. Es sollen auch jene Daten unerwähnt bleiben, die überzeugend beweisen, dass der Hypothalamus in der Mobilisation der Hormone der Adenohypophyse eine wesentliche Rolle einnimmt. Diese Fragen sind in zahlreichen Laboratorien an Hand verschiedener Methoden (Hervorrufung herdiger Hypothalamusläsionen, elektrische Reizung eines bestimmten Hypothalamusgebietes usw.) eingehend studiert worden; hiervon zeugt die heute schon fast unübersehbare Literatur dieses Forschungsgebietes. Wir beschränken uns lediglich auf die kurze Besprechung jener Versuche, die sich auf die transplantierte Adenohypophyse beziehen.

Dass im Zustandekommen der Hypofunktion der transplantierten Adenohypophyse wirklich das Fehlen der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen eine entscheidende Rolle spielt, beweisen in erster Linie jene Versuche, in denen Retransplantation der Hypophyse vorgenommen wurde. HARRIS und JACOBSON (539) haben einer Gruppe von Ratten die Hypophyse unter den temporalen Lappen und einer anderen Gruppe in die Sella turcica, unter die Eminentia medialis transplantiert; in beiden Gruppen fand Vaskularisation der Drüse statt. Während aber die an vom Hypothalamus entferntere Stelle verpflanzten Drüsen offenbar nicht in direkte Berührung mit dem Gefässnetz des Diencephalon kamen, wuchsen die portalen Gefässe in die in die Sella turcica implantierte Drüse hinein, d. h. die direkte vas-

kuläre, hypothalamo-adenohypophyseale Verbindung wurde wieder hergestellt. Die endokrinen Organe der Ratten aus der ersten Gruppe sind erheblich geschrumpft, während bei denen der zweiten Gruppe — wo also das Transplantat durch die aus dem Hypothalamus stammenden Gefäße vaskularisiert wurde — Zeichen einer Hormonsekretion zu beobachten waren. (HARRIS und JACOBSON (539) hatten natürlich die Rezipienten hypophysektomiert.)

Einen überzeugenden Beweis für die Bedeutung der hypothalamischen Verbindungen liefern die Versuche von NIKITOVITCH—WINER und EVERETT (1036, 1038, 1039), die ihre Ratten hypophysektomierten und die Adenohypophyse unter die Nierenkapsel verpflanzten. Bei solche Tieren trat alsbald Degranulation des Transplantats ein, die peripherischen endokrinen Drüsen verkümmerten und es kam zu Hypopituitarismus. Wenn die unter der Nierenkapsel befindlichen Hypophysen solcher Tiere in die Sella turcica unter die Eminantia medialis reponiert wurden und durch Vermittlung der portalen Gefäße die Drüse in direkte humorale Verbindung mit dem Hypothalamus gelangte, so trat Regranulation der chromophoben Hypophyse ein, die basophilen Zellen traten erneut in Erscheinung. Neben diesen morphologischen Veränderungen setzte die Hormonsekretion der Adenohypophyse — wenigstens teilweise — ein, bei den bis dahin im Dauerdioestrus befindlichen Tieren kam es wieder zum Oestrus.

Im wesentlichen ähnliche Ergebnisse zeigten auch die Untersuchungen von HALÁSZ und Mitarbeitern (575, 576). Diese Autoren transplantierten die Adenohypophyse von Ratten in den Hypothalamus bzw. in andere Gehirnregionen (Homotransplantation, die Rezipienten waren hypophysektomiert) und fanden, dass die chromophilen Zellen der in bestimmte umschriebene Gebiete des Hypothalamus (Recessus infundibularis) transplantierten Drüsen nicht degranuliert wurden. Im transplantierten Vorderlappen kamen auch mehrere Zellen mit basophilem Zytoplasma vor. Bei den über intrahypothalamisch gelegene Hypophysen verfügenden Ratten liess die zytologische Untersuchung des vaginalen Epithels die für normale Tiere charakteristischen zyklischen Veränderungen erkennen und auch ein Oestrus war zu beobachten. Interessant ist, dass bei erhaltener Gonadenfunktion die Nebennieren auch bei diesen Tieren atrophisierten. Das Gewicht der Nebennieren war verringert und die Nebennierenrindensubstanz histologisch verschmälert. In den weit vom Hypothalamus entfernt transplantierten Adenohypophysen waren auch in den Versuchen von HALÁSZ und Mitarbeitern (575, 576) die chromophilen Zellen verschwunden, und bei solchen Tieren kam es zu hochgradigem Hypopituitarismus.

Die zitierten Untersuchungen beweisen überzeugend, dass das Fehlen der direkten hypothalamischen Verbindungen im Zustandekommen der Funktionsverminderung transplanterter Adenohypophysen von entscheidender Bedeutung ist. Wenn nämlich die infolge der Transplantation zur Geltung kommende Volumverminderung der ätiologische Faktor wäre, so würden die Hormone auch aus den in die Hypothalamusgegend transplantierten und von Portalgefäßen vaskularisierten Vorderlappen nicht sezerniert werden.

Ein zweifelloser Beweis für die Wichtigkeit der hypothalamischen Verbindungen würde es sein, wenn die Funktion der in vom Zwischenhirn fernliegende Stellen verpflanzten Adenohypophyse sich auf die Wirkung von direkt in die Drüsensubstanz injizierte Reizstoffe normalisieren würde. MARTINI und De POLI (938) haben diesen Versuch bei ihren über eine in die vordere Augenkammer transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren durchgeführt und gefunden, dass nach intraokularer Einführung von Vasopressin die Eosinophilenzahl des kreisenden Blutes signifikant abnahm, bzw. in der Nebennieren eine erhebliche Ascorbinsäuredepletion zustande

kam. Da mit anderen Agenzien (Adrenalin, Azetylcholin, Serotonin usw.) eine positive Reaktion nicht auszulösen war, würden die Ergebnisse einerseits beweisen, dass die Funktionsverminderung der transplantierten Adenohypophyse wegen der Unterbrechung der direkten hypothalamischen Beziehungen, dem Fehlen der neurohumoralen Mediatorsubstanz eintrat und andererseits dafür sprechen, dass die im Hypothalamus gebildete und über die portalen Gefäße zu den Drüsenzellen der Adenohypophyse gelangende neurohumorale Mediatorsubstanz mit dem Vasopressin identisch ist.

Nach unserer Meinung können aus den obigen Versuchen von MARTINI und DE POLI (938) unterschiedene Schlüsse kaum abgeleitet werden, denn obwohl die mitgeteilten Befunde sehr überzeugend anmuten, enthält die Literatur doch auch mehrere Angaben (226, 445, 446, 889, 963, 964, 1015), die dafür sprechen, dass bei Ratten mit Hypophysentransplantaten verschiedene aspezifische Stresswirkungen (z. B. Kälte, Adrenalin usw.) einen Rückgang der eosinophilen Zellenzahl, bzw. Ascorbinsäuredepletion zur Folge haben können. Auch die Eosinophilenzählung an sich ist — wie schon erwähnt — ein ziemlich unsicheres und aspezifisches Verfahren, so dass diese Untersuchung die ACTH-Mobilisation nicht überzeugend zu beweisen vermag. (Auch wir sahen, dass in einem Teil der Fälle selbst bei sicher total-hypophysektomierten und eine transplantierte Adenohypophyse nicht besitzenden Tieren manche Stresswirkungen eine signifikante Eosinopenie hervorrufen können.) Überaus wichtig wäre es, verschiedene hypothalamische Extrakte bei den über Hypophysentransplantate verfügenden Ratten mit empfindlichen und zuverlässigen Methoden auf ihre die Hypophysenhormone mobilisierende Wirkung zu prüfen. Versuche in dieser Richtung haben wir mit der Methode der direkten papierchromatographischen Bestimmung des Corticosterongehaltes in dem aus der Nebennierenvene abfließenden Blut unternommen, die aber — offenbar infolge der Schrumpfung der Nebennieren und der herabgesetzten Empfindlichkeit — negativ verliefen. Sehr wesentlich scheint uns die Wiederholung des Versuches an Ratten mit homotransplantierte Adenohypophyse, die vor Versuchsbeginn hypophysektomiert werden müssten. Unter solchen Umständen sind nämlich die Nebennieren noch nicht atrophisiert und vermutlich ist auch ihre Empfindlichkeit noch nicht herabgesetzt. Und da so auch geringgradigere Unterschiede auf zuverlässige Weise erfasst werden könnten, wären Schlüsse nicht nur bzgl. der eventuellen Hormonproduktion der transplantierten Adenohypophyse, bzw. der Beeinflussbarkeit der Hormonmobilisation, sondern auch auf die Mediatorsubstanz selbst möglich. Denn wenn auch in den letzten Jahren zahlreiche Versuche zur Aufdeckung der Mediatorsubstanz vorgenommen worden sind, (434, 475, 564–567, 592, 776, 1094, 1182, 1186, 1187, 1192, 1193, 1201, 1205, 1206, 1282), kann doch nicht verschwiegen werden, dass eine endgültige Stellungnahme hinsichtlich der Beschaffenheit dieser Substanz auch heute noch nicht möglich ist.

Die bzgl. der funktionellen Kapazität der transplantierten Adenohypophyse erörterten Feststellungen gelten natürlich auch für den Wasserstoffwechsel. Die wiederholt nachgewiesene und gut reproduzierbare Tatsache, dass es im Anschluss an die Überpflanzung der Adenohypophyse im Falle oraler Wasserbelastung zur Entwicklung einer ausgesprochenen Antidiurese kommt, ist in erster Linie der Unterbrechung der direkten hypothalamischen Verbindungen zuzusprechen. Da aber das Ausmass der Hormonerzeugung ausser den hypothalamischen Beziehungen auch andere Faktoren beeinflussen können, müssen wir uns mit dieser Frage auch vom Gesichtspunkte des Wasserstoffwechsels befassen. Weiter oben sprachen wir uns dahin aus, dass in der Hypofunktion der transplantierten Adenohypophyse auch das ungünstige neue Milieu

und die Volumverkleinerung mit eine Rolle spielen können. Aus diesem Grund muss die Bedeutung dieser Faktoren auch vom Gesichtspunkte des Wasserhaushaltes untersucht werden.

Um der Lösung des Problems näher zu kommen, haben wir zunächst die eine Hälfte der Pars distalis durch parapharyngealen Eingriff in Aethernarkose entfernt und dann die diuretische Reaktion der Tiere auf orale Wasserbelastung mehr als einen Monat nach der Operation auf die oben geschilderte Weise bestimmt. Neben den partial hypophysektomierten Tieren wurden der Wasserstoffwechselversuch zur Kontrolle auch an intakten, hypophysektomierten, bzw. an über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten durchgeführt. Ausserdem erschien es angebracht, diese Gruppen auch mit neurohypophysektomierten Tieren zu ergänzen. (Die Neurohypophysektomie erfolgte ebenfalls in Aethernarkose durch parapharyngealen Eingriff, wobei nur der Nervenlappen entfernt, die Pars distalis aber unversehrt gelassen wurde. Das Gelingen der Operation wurde nach der Tötung der Tiere auch histologisch kontrolliert.)

TABELLE 19

Wirkung der partialen und totalen Hypophysektomie, Adenohypophysentransplantation, sowie der Neurohypophysektomie auf die Summations-Urinentleerung oral wasserbelasteter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Kontrollen	10	184,5 ±8,2*	6,43±0,24	—	
II.	Partial hypophysektomiert	10	184,0 ±1,9	6,67±0,30	I/II.	P>0,05
III.	Total hypophysektomiert	10	168,5 ±10,4	3,09±0,24	I/III.	P<< 0,001
IV.	Adenohypophysentransplantiert	10	161,5 ±6,2	3,16±0,21	I/IV.	P<< 0,001
V.	Neurohypophysektomiert	12	193,8 ±5,7	6,89±0,29	I/V.	P>0,05

Zeitpunkt der Operation: mehr als 1 Monat vor dem Versuch

* Mittelfehler

Das Ergebnis dieses Versuches demonstriert Tabelle 19, aus der ersichtlich wird, dass — während bei den hypophysektomierten bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten auf die orale Leitungswasserbelastung eine erhebliche Antidiurese in Erscheinung trat — bei den partial hypophysektomierten Tieren eine den intakten Kontrollen entsprechende diuretische Reaktion einsetzte. Interessanterweise wich in dieser Versuchsreihe die Summationsurinentleerung der neurohypo-

physektomierten Tiere nicht wesentlich von der der Kontrolltiere ab. (An der Tabelle sind nur die Ergebnisse der einen Monat nach der Operation angestellten Versuche angeführt. Hier sei erwähnt, dass wir nach der Neurohypophysektomie bei sämtlichen Tieren eine typische polyurische Reaktion sahen. Die postoperative Polyurie liess aber bei einem Teil der neurohypophysektomierten Ratten bedeutend nach oder hörte völlig auf. Von einer näheren Erörterung dieses — sonst überaus interessanten Problems — wollen wir hier Abstand nehmen.

Aus diesem Versuch ist zu schliessen, dass die Entfernung der halben Pars distalis bei Ratten den Wasserhaushalt nicht nennenswert beeinflusst und die nach oraler Leitungswasserbelastung beobachtete diuretische Reaktion nicht verhindert. Dennoch war auf Grund dieser Untersuchungsreihe die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass zwischen dem Volum der Hypophyse und der diuretischen Reaktion der Tiere ein Zusammenhang besteht. Es leuchtet nämlich ein, dass — sofern die Grösse des Adenohypophysenparenchyms unter eine gewisse Grenze sinkt, notgedrungenermassen eine gesteigerte Antidiurese resultieren muss. Die Stellungnahme in dieser Frage wurde erleichtert durch das Studium des Wasserhaushaltes der über ein Hypophysenresiduum verfügenden Ratten. Wie bekannt, ist bei der Hypophysektomie das Gelingen der Operation nicht bei allen Ratten ein vollkommenes, es kommt vor (in unserem Material in etwa 10–20%), dass in der Sella Hypophysengewebe zurückbleibt. Wir hatten in den letzten Jahren Gelegenheit, den Wasserhaushalt zahlreicher solcher Tiere zu verfolgen und wenn wir auch das Volum der Hypophysenresiduen in Verbindung mit diesen Untersuchungen quantitativ, volumetrisch nicht bestimmt haben, sind wir doch zu der Meinung gelangt, dass der normale Wasserstoffwechsel selbst durch winzig kleine Hypophysenreste aufrechterhalten werden kann. Wir sahen auch beim Vorliegen von mit freiem Auge kaum wahrnehmbaren Hypophysenresten eine normale oder kaum herabgesetzte diuretische Reaktion. Diese Befunde wiesen also darauf hin, dass im Zustandekommen der Wasserretention die Verminderung des Volums der transplantierten Adenohypophyse keinen wesentlichen Faktor darstellen kann, da der normale Zustand auch von intrasellaren Adenohypophysenresten aufrechterhalten werden kann, die kleiner sind als die überpflanzte Drüse.

Zur weiteren Beweisführung der Bedeutung der unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen haben wir auch Retransplantationen der Adenohypophyse in die Sella turcica vorgenommen. Nach parapharyngealer Entfernung der Hypophyse von Ratten in Äthernarkose wurde die Neurohypophyse losgelöst und die Hälfte (der eine Lappen) der Pars distalis in die Sella turcica, unter die Eminentia medialis zurückverpflanzt. Der Wasserhaushalt solcher Tiere wurde über einen Monat lang nach der Operation verfolgt. Die Bestimmung der Summationsurinentleerung nach oraler Wasserbelastung erfolgte auf die schon geschilderte Weise. Die Ergebnisse des Versuches veranschaulicht Tabelle 20. Die tabellarischen Daten lassen feststellen, dass es bei den hypophysektomierten, bzw. über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten zu einer beträchtlichen Antidiurese kam, während bei den Tieren mit in die Sella turcica transplantierten Adenohypophysen eine diuretische Reaktion zu beobachten war, die im wesentlichen mit den Kontrollwerten übereinstimmte. (Der Erfolg der Retransplantation wurde auch histologisch kontrolliert. Die Hypophysen waren gut vaskularisiert und enthielten auch eosinophile und basophile Zellen. Die peripheren endokrinen Drüsen erwiesen sich als normal, nur vereinzelt bestand mässige Atrophie und bei einzelnen Tieren war das intrasellare Transplantat nekrotisiert. Hier kam es zur endokrinen Atrophie. Nach oraler Leitungswasserbelastung konnte

eine ähnlich starke Antidiurese festgestellt werden wie bei den hypophysektomierten Tieren.)

In einigen Fällen haben wir auch Retransplantation der in die vordere Augenkammer transplantierten Adenohypophyse in die Sella turcica (einen Monat nach der intra-

TABELLE 20

Wirkung der Hypophysektomie, der Adenohypophysentransplantation in die vordere Augenkammer und der Adenohypophysentransplantation in die Sella turcica auf die Summations-Urinentleerung von Ratten

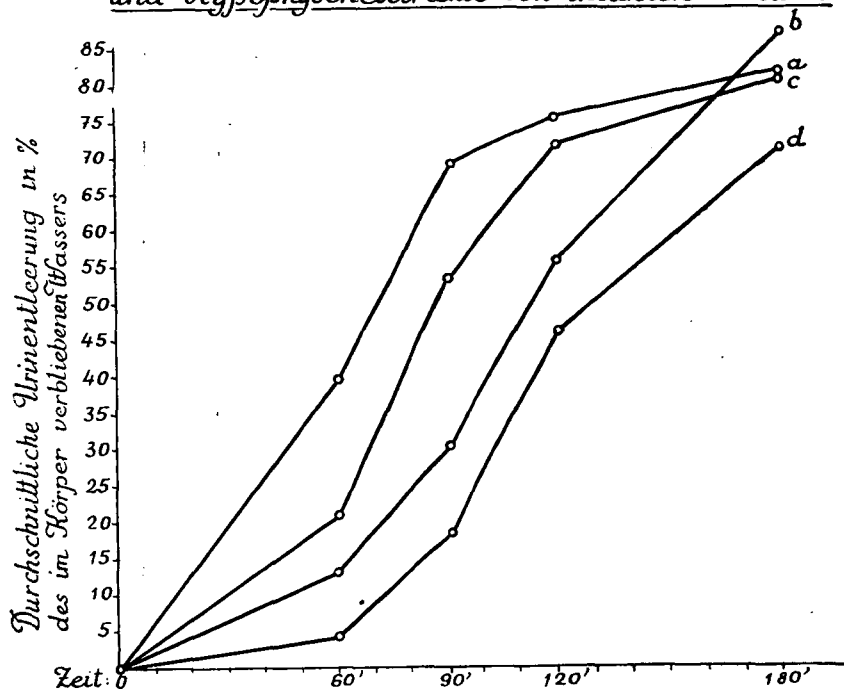
Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
Intakt	15	193,0 ±6,6*	6,21±0,12	I/II.	P << 0,001
Hypophysektomiert	20	164,0 ±4,8	1,59±0,20	I/III.	P << 0,001
In die vordere Augenkammer transplantiert	20	160,0 ±5,2	1,87±0,22	I/IV.	P > 0,05
In die Sella turcica transplantiert	10	169,0 ±8,3	5,72±0,28	II/III.	P > 0,05
* Mittelfehler				II/IV.	P << 0,001
				III/IV.	P << 0,001

okularen Transplantation bzw. die intrahypothalamische Transplantation der entfernten Adenohypophyse (unmittelbar nach der Hypophysektomie) versucht. Diese Versuche verliefen aber — offenbar infolge der inadäquaten Technik — ergebnislos. Wegen der operativen Manipulation an sich gingen zahlreiche Tiere ein und bei den überlebenden ging das Transplantat in jedem Falle zugrunde. Die Tiere zeigten im wesentlichen ein ähnliches Verhalten die die hypophysektomierten Ratten: ihre peripherischen endokrinen Drüsen atrophisierten und nach oraler Leitungswasserbelastung war eine ausgesprochene Wasserretention zu beobachten. Die künftige Durchführung solcher Versuche scheint jedenfalls lohnenswert, denn wenn die von weitabliegenden Stellen (vordere Augenkammer, Nierenkapsel usw.) in die Sella turcica rücktransplantierte, mit portalen Gefäßen vaskularisierte, bzw. auf gewisse Hypothalamusregionen überpflanzte Adenohypophyse den normalen Wasserstoffwechsel aufrechterhalten würde, so wäre das ein zweifelloser Beweis

dafür, dass in der von der Hypophyse auf den Wasserhaushalt ausgeübten Wirkung der direkten hypothalamischen Verbindung eine entscheidende Bedeutung zukommt, d. h. es könnte als unwiderlegbar bewiesen gelten, dass bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten nach oraler Leitungswasserbelastung die Antidiurese deshalb zur Entwicklung gelangt, weil die direkten hypothalamischen Verbindungen aufgehoben wurden.

Ein weiterer wichtiger Beweis wäre, wenn es gelingen sollte, zu zeigen, dass der Wasserhaushalt der Tiere mit transplantierten Adenohypophysen durch Verabreichung verschiedener hypothalamischer Extrakte zu normalisieren ist. Unseres Wissens sind derartige Untersuchungen bisher noch nicht angestellt worden. (Wir selbst haben

Abbildung 24.
Antidiuretische Wirkung der Hypothalamus- und Hypophysenextrakte von intakten Ratten



a, = Mit 0.9 %-iger NaCl-Lösung behandelte Ratten
(0.5 ml/100 g Körpergewicht)

b, = Mit Piton behandelte Ratten
(20 m E/100 g Körpergewicht)

c, = Mit Hypothalamusextrakt behandelte Ratten
(1 %-ig, 0.5 ml/100 g Körpergewicht)

d, = Mit Hypophysenextrakt behandelte Ratten (in 50 ml
0.9 %-iger NaCl-Lösung suspendiert, 0.5 ml/100 g Körpergewicht)

nicht mit Hypothalamusextrakten gearbeitet, sondern Adrenalin bzw. Azetylcholin-dosierung versucht, aber ohne Erfolg.) Erschwert würde die Bewertung allerdings dadurch werden, dass — wie Abbildung 24 demonstriert — die Hypothalamusextrakte nach den Angaben verschiedener Forscher (1, 218–220, 325, 330, 640–642, 1198, 1370, 1392) bzw. eigenen Untersuchungen zufolge (773–775, 779, 780, 785) möglicherweise auch antidiuretische Wirkstoffe enthalten können, die die eventuelle diuretische Wirkung verdecken. Es ist auch möglich, dass ein Aufhören der Wasserretention erst nach längerer Zeit, im Falle wiederholter Einfuhr der Extrakte zustandekommen würde. Diese Annahme mutet auch deshalb wahrscheinlich an, weil nach Entfernung der Hypophyse die peripherischen endokrinen Organe atrophisieren und die Empfindlichkeit der atrophisierten Drüsen gegenüber den funktionssteigernden Stimuli erheblich herabgesetzt ist. Anwendung wiederholter intraokulärer Injektionen wiederum ist technisch sozusagen kaum durchführbar, und ob von einer parenteralen Behandlung ein Erfolg zu erwarten ist, bleibt dahingestellt. Eine andere Möglichkeit wäre noch, den Versuch unter akuten Umständen an solchen über eine homotransplantierte Hypophyse verfügenden Ratten vorzunehmen, bei denen die eigene Hypophyse erst kurz vor dem Versuch entfernt wurde. Zu dieser Zeit wären nämlich die endokrinen Organe noch nicht vollkommen atrophisiert und auch ihre Empfindlichkeit wäre noch nicht herabgesetzt. Aber auch solche Versuche würden nicht zum Erfolg führen, weil unmittelbar nach der Hypophysektomie die Antidiurese noch nicht zur Entwicklung gelangt ist; für das Zustandekommen dieser gut reproduzierbaren Abweichung ist ungefähr eine Woche erforderlich. Zu dieser Zeit aber, wenn die Atrophie der endokrinen Drüsen schon eingesetzt hat, würde sich höchstwahrscheinlich auch die Empfindlichkeit der peripherischen endokrinen Organe für die funktionssteigernden Stimuli bereits als herabgesetzt erweisen.

Mit der kritischen Analysierung der experimentellen Möglichkeiten sollte nur angedeutet werden, wie schwer es ist zu entscheiden, welcher Mechanismus für die bei den Tieren mit transplantierten Adenohypophysen gesetzmässig zur Entwicklung gelangende Antidiurese als verantwortlich zu betrachten ist. Unsere eigenen Untersuchungen sprechen jedenfalls dafür, dass die Funktion der transplantierten Adenohypophyse in erster Linie infolge der Unterbrechung der direkten hypothalamischen Beziehungen nachlässt, und wenn in der Reduktion der funktionellen Kapazität auch noch andere Faktoren mit eine Rolle spielen, so können sie doch nicht von entscheidender Bedeutung sein. Diese Feststellung gilt natürlich auch für den Wasserhaushalt der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere und auf Grund unserer Befunde ist auch die bei solchen Ratten zu beobachtende Antidiurese auf die Aufhebung der direkten hypothalamischen Verbindungen zurückzuführen.

II. TEIL

ÜBER DEN MECHANISMUS DER IM ANSCHLUSS AN DIE HYPOPHYSEKTOMIE IN ERSCHEINUNG TRETENDER. ANTIDIURESE

In den vorhergehenden Kapiteln wurde eine eingehende Beschreibung jener Abweichungen gegeben, die wir bei der Untersuchung des Wasserhaushaltes hypophysektomierter Ratten beobachtet hatten. Wir stellten fest, dass nach der Hypophysektomie im Wasserhaushalt der Tiere tiefgreifende Veränderungen eintreten. Namentlich nach oraler Einfuhr von Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung tritt nach der Operation eine kurze Zeit anhaltende, vorübergehende polyurische Reaktion auf, dann bildet sich allmählich eine Antidiurese heraus. Die Analyse des Elektrolytgehaltes im Urin deutete darauf hin, dass neben der Oligurie die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Natrium-, Kalium- und Chlorionen verringert ist und auch die Kreatininentleerung erheblich nachlässt. Die zustande gekommene Antidiurese ist eine derart gesetzmässige Erscheinung, dass aus ihr bereits im Leben der Tiere auf die Totalität der Hypophysektomie bzw. auf das Vorhandensein von Hypophysenresten geschlossen werden kann. Bei adaequat hypophysektomierten Tieren kam es nämlich ausnahmslos in jedem Falle zur Entwicklung einer Oligurie und eine normale diuretische Reaktion konnte bei keiner einzigen der vielen hundert untersuchten Ratten beobachtet werden.

Nach Abschluss der Grunduntersuchungen schien es lohnend, diese gut reproduzierbare, typische, und bei überaus zahlreichen Tieren wiederholt beobachtete Störung im Wasserhaushalt weiter zu studieren. Unsere Versuche waren in erster Linie darauf gerichtet, einen tieferen Einblick in den Entstehungsmechanismus der Antidiurese zu gewinnen. Es muss aber gleich eingangs erwähnt werden, dass das aufgeworfene Problem äusserst kompliziert ist und im Zustandekommen der Wasserretention mit dem Einfluss zahlreicher Faktoren gerechnet werden muss. Auch vor uns ist die Frage von verschiedenen Forschern analysiert worden, doch hat bisher in der Literatur ein einheitlicher Standpunkt nicht entwickelt werden können. Nach der Hypophysektomie kommt im ganzen Organismus eine Menge vielfältiger, in ihren Einzelheiten absolut noch nicht geklärter pathologischer Abweichungen zustande, von denen mehrere in der Hervorrufung der Antidiurese beteiligt sein können.

Aus dem Gesagten erhellt, dass eine Erklärung des Mechanismus der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese lediglich von systematischen Untersuchungen zu erwarten ist, die sich auf die eingehende Analyse mehrerer Teilfragen erstrecken.

Wir selbst haben unter Anwendung zahlreicher Methoden und Aufarbeitung einer grossen Zahl von Ratten umfangreiche Untersuchungen angestellt. Dennoch kann das Problem nicht als gelöst betrachtet werden, ja es kann nicht einmal eine einheitliche Antwort auf die Frage, wie, bzw. über welchen Mechanismus die Antidiurese zur Entwicklung gelangt, gegeben werden. Im Laufe unserer Arbeit sind zahlreiche neuere Fragen aufgetaucht, die weitere Untersuchungen erforderlich machten, so dass wir bald zu der Erkenntnis kommen mussten, dass das Bestreben nach Vollständigkeit auf diesem Forschungsgebiet nicht erfüllbar ist. Wir haben es deshalb unterlassen, betreffs

einiger wichtig erscheinender Faktoren Beobachtungen zu sammeln, wollen sie aber im folgenden doch kurz behandeln, da sie unseres Erachtens in Anbetracht ihrer Bedeutsamkeit nicht unerörtert bleiben dürfen.

Erwähnt sei noch, dass einige der Untersuchungen hinsichtlich des Mechanismus der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese auch bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren vorgenommen wurden. Da aber nach den Grundversuchen die Daten bzgl. des Wasserhaushaltes der Tiere mit transplantierten Adenohypophysen mit den bei hypophysektomierten Tieren erhaltenen vollkommen übereinstimmten, haben wir das Problem in einem wesentlichen Teil der Versuche nur an hypophysektomierten Tieren studiert.

1. Wasserkonsumption

Es drängte sich der Gedanke auf, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie folgenden, charakteristischen Antidiurese möglicherweise die verminderte Wasserkonsumption der Ratten mit eine Rolle spielt. Es ist nämlich evident, dass bei den Tieren im Falle einer Hypodipsie — wie auch die Untersuchungen von ANDERSSON

TABELLE 21

Wirkung des Durstens auf die Summations-Urinentleerung intakter Ratten

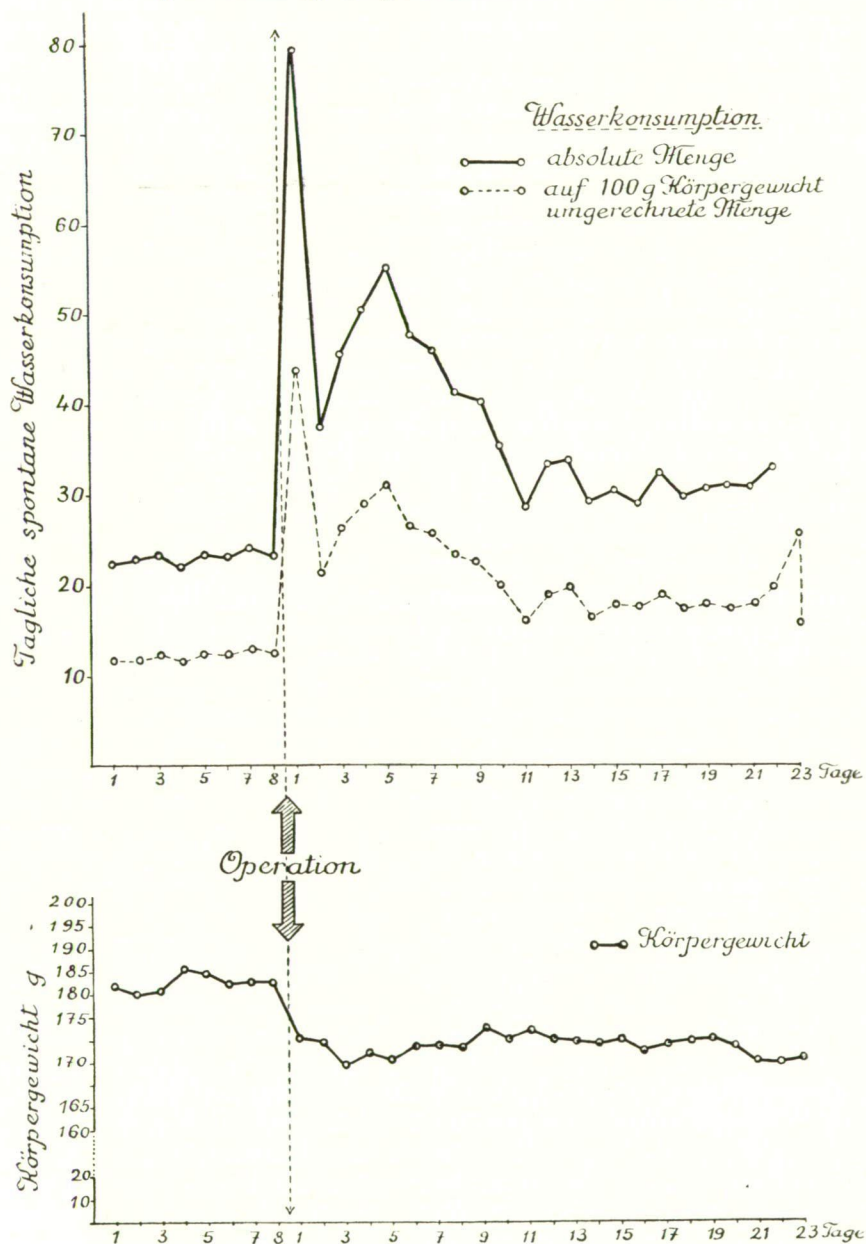
Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Trinkwasser ad libitum	10	163,0 ±8,1*	6,79 ±0,14	P << 0,001
Durstend	10	153,5 ±14,3	0,54 ±0,14	

* Mittelfehler

und McCANN (26) vermuten lassen — eine Hämokonzentration bzw. Exsikkose zustande kommt und unter solchen Umständen auf orale Leitungswasserbelastung eine adäquate diuretische Reaktion nicht zur Entwicklung gelangen kann. Dieser Frage sind wir bei intakten Ratten nachgegangen. Die Versuche zeigten — wie an Tabelle 21 ersichtlich —, dass mehrere Tage hindurch bei trockener Kost gehaltene, durstende Ratten tatsächlich auf orale Wasserzufuhr mit einer ausgesprochenen Antidiurese antworten.

Zur Entscheidung dieses Problems wurde an einer Gruppe von Ratten Tage hindurch der spontane 24-stündige Wasserverbrauch vor und nach der Operation registriert. Die bei Standardnahrung gehaltenen Ratten wurden einzeln in Käfigen untergebracht und ihr Wasserverbrauch täglich bis auf 1–2 ml Genauigkeit gemessen. Da Daten bzgl. der einzelnen Tiere schon vor dem Eingriff gesammelt worden waren, konnten die postoperativ auftretenden Veränderung mit den präoperativen Werten derselben Tiere (Kontrollperiode) verglichen werden. Die Hypophysektomie erfolgte auf die schon beschriebene Weise

Abbildung 25
Tägliche spontane Wasserkonsumption und Körpergewicht hypophysektomierter Ratten



Die Ergebnisse des Versuches sind an Abbildung 25 dargestellt, der zu entnehmen ist, dass die 24-stündige spontane Wasseraufnahme der Tiere (auch das Körpergewicht der Ratten wurde täglich kontrolliert und die 24-stündige Wasserkonsumption auf 100 g Körpergewicht umgerechnet; neben der auf 100 g Körpergewicht berechneten Wasserkonsumption ist auch der absolute Wasserverbrauch eingetragen) während der Kontrollperiode ziemlich konstante Werte zeigt, nach der Operation aber erhebliche Änderungen erfährt. Die spontane Wasseraufnahme ist bereits am Tage nach der Operation bedeutend erhöht. Dieser Diabetes insipidusartige Zustand ist aber — in Übereinstimmung mit den Angaben von SCHWEIZER und Mitarbeitern (1226) kein endgültiger, die Polydipsie lässt allmählich nach und nach 2–3 Wochen entspricht der spontane Wasserverbrauch im wesentlichen den präoperativen Werten oder ist kaum merklich erhöht. Eine bedeutendere Änderung der Wasseraufnahme haben wir — im Gegensatz zu den Beobachtungen von PENCHARZ und Mitarbeitern (1064) — bei keinem einzigen seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere feststellen können. (Eine Ausnahme bilden jene Tiere, die entweder infolge der operativen Manipulation oder des inzwischen zur Entwicklung gelangten hochgradigen Hypopituitarismus, oder aber wegen interkurrenter Erkrankung in einen sehr schlechten Allgemeinzustand gerieten. Diese Ratten nahmen kaum Nahrung zu sich, ihr Gewicht sank rapid ab, sie kauerten traurig im Käfig, tranken sozusagen gar kein Wasser, ihr Kreislauf verschlechterte sich immer mehr und binnen wenigen Tagen gingen sie ein. Derartige hypodipsische Tiere haben wir bei der Auswertung unserer Versuche natürlich ausser acht gelassen und nur jene Daten berücksichtigt, die den in einem „guten Allgemeinzustand“ befindlichen Ratten entstammten. Das Aufhören der Polydipsie ist aber auf das Fehlen der Adenohypophyse zurückzuführen, da hypophysenstilladierte bzw. neurohypophysektomierte Ratten längere Zeit hindurch wesentlich mehr Wasser konsummieren als normale (809).

Die angeführten Untersuchungen lassen entschieden feststellen, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie in Entscheidung tretenden Antidiurese die Hypodipsie und Exsikkose keine Rolle spielen können. Unterstützt wird diese Ansicht auch durch unsere Beobachtung, dass bei hypophysektomierten Tieren eine wesentlicher erscheinende Hämokonzentration nicht festzustellen war. (In einigen Fällen haben wir die Hämokritwerte von seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten untersucht, konnten aber den Werten der nicht operierten Kontrollen gegenüber keine Erhöhung feststellen. Zählung der roten Blutkörperchen kann bei der Aufklärung der Hämokonzentration nicht nur deshalb nicht zum Erfolg führen, weil von einer unempfindlichen und nur grosse Unterschiede registrierenden Methode die Rede ist, sondern auch, weil nach der Hypophysektomie eine Anämie auftritt (87, 247–251, 351, 352, 421, 500, 529, 973, 982), wegen der natürlich auch die Hämatokritwerte nur mit Vorbehalt bewertet werden können.)

An den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren wurde nach Beendigung der auf die Wasseraufnahme bezüglichen Versuche auch untersucht, ob es hier auf orale Leitungswasserbelastung zu einer diuretischen Reaktion kommt. Diese Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, dass bei den normale Wassermengen aufnehmenden Ratten nach oraler Leitungswasserzufuhr eine Antidiurese zu beobachten ist: die Tiere retinieren während der achtstündigen Beobachtungszeit Wasser. Es scheint also, dass die bei den Wasserstoffwechseluntersuchungen sich gut bewährenden und so oft gebrauchten beiden Parameter nicht unbedingt analoge Ergebnisse zeitigen müssen, da die bei oraler Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese auch bei vollkommen normaler Wasserkonsumption zur Entwicklung gelangt.

Unserer Ansicht nach ergibt sich aus diesen Beobachtungen darüber hinaus, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht wegen der Hypodipsie zustande kommt, auch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit, nämlich die, dass die bei der oralen Leitungswasseraufnahme erhaltenen Ergebnisse nicht mit den bei der Messung der Wasseraufnahme erhaltenen Daten verglichen werden können. Mit diesen beiden Parametern werden ganz verschiedene Prozesse bewertet und offensichtlich werden auch die in pathologischer Richtung erfolgenden Veränderungen von anderen Mechanismen beeinflusst. Die Wichtigkeit dieser Feststellung muss unseres Erachtens betont werden, und zwar erstens, weil die in unseren Versuchen beobachtete, in verschiedenen Richtungen erfolgende Veränderung der untersuchten beiden Parameter beleuchtet, was eigentlich im Wasserhaushalt der Ratten nach der Hypophysektomie vor sich geht. Es ist nämlich von einer speziellen Wasserstoffwechselstörung die Rede, die nur in latenter Form zugegen ist und erst auf orale Wasserbelastung manifest wird. Die hypophysektomierten Ratten verbrauchen spontan normale Mengen Wassers und auch ihre tägliche Urinentleerung weicht nicht wesentlich von der der nicht operierten Kontrollen ab, während es auf die orale Leitungswasseraufnahme zur gut registrierbaren Antidiurese kommt. Der Wasserstoffwechsel kann somit bei oberflächlicher Untersuchung auch als normal befunden werden und die Abweichungen können verborgen bleiben, bzw. erst auf Anwendung belastender Eingriffe nachweisbar werden.

Die nähere Bestimmung des Charakters der auf die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Störung im Wasserhaushalt ist aber nicht nur deshalb von Wichtigkeit, weil sie darauf hinweist, dass die spontane Wasseraufnahme bzw. die diuretische Reaktion der Regulation verschiedener Mechanismen unterstehen, sondern auch weil sie geeignet ist, die Unstimmigkeiten in der Literatur auf diesem Gebiete beseitigen zu helfen. Die nach der Hypophysektomie einsetzenden Veränderungen im Wasserstoffwechsel sind nämlich von verschiedenen Forschern sowohl beim Menschen, als auch bei verschiedenen Tierarten analysiert worden, doch sind die aus den erhaltenen Ergebnissen gezogenen Schlussfolgerungen ziemlich widersprechende. Natürlich wird die Interpretation der Versuche auch dadurch erschwert, dass die bei einer Tierart nachgewiesenen Abweichungen nicht auch unbedingt für andere Tierarten oder für den Menschen gültig sind. Die divergierenden Resultate können — ausser der verschiedenen Operationstechnik — auch Folgen zahlreicher anderer Faktoren (Diät usw.) sein. Ausserdem sind aber viele Widersprüche in erster Linie darauf zurückzuführen, dass einzelne Autoren die spontane Wasseraufnahme bzw. Urinentleerung, und andere die im Anschluss an die orale Leitungswasserbelastung zur Entwicklung gelangende — bei hypophysektomierten Tieren ausbleibende — diuretische Reaktion studiert haben. Aus den auf Grund einer gewissen Versuchsanordnung registrierten Beobachtungen in der Erforschung des Wasserstoffwechsels Verallgemeinerungen bzw. allgemeingültige Schlüsse in Bezug auf den Wasserhaushalt ziehen zu wollen, ist nicht zulässig und auch nicht möglich. Durch unsere eigenen Untersuchungen erfährt diese Auffassung eine ausdrückliche Bekräftigung; sie zeigen entschieden, dass endgültige Folgerungen nur berechtigt sind, wenn die Versuche sich auf mehrere, bzw. verschiedenartige Beobachtungen stützen.

Zurückkehrend zu den Ergebnissen bezüglich der spontanen Wasseraufnahme der hypophysektomierten Ratten fiel es im Laufe der Versuche verschiedentlich auf, dass — wie bereits kurz erwähnt — die in „schlechtem Allgemeinzustand“ befindlichen Tiere sozusagen kaum Wasser zu sich nehmen. Auch anlässlich der oralen Wasserbelastung konnten wir in zahlreichen Fällen beobachten, dass bei solchen Ratten

die Antidiurese eine sehr ausgesprochene ist. Diese überdurchschnittliche Wasserretention war nicht nur bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten, sondern auch bei den erst vor 1–2 Tagen operierten Tieren zu beobachten, obwohl zu dieser Zeit die diuretische Reaktion sonst die normale zu übertreffen pflegt. Bei der Beobachtung solcher Tiere vor der Wasserbelastung sahen wir, dass die Ratten mit hochgradiger Oligurie Wasser spontan kaum zu sich nahmen. Es schien deshalb lohnend, die Diureseversuche auch an intakten bzw. hypophysektomierten, durstenden Ratten vorzunehmen. Nachdem bei seit mehreren Wochen operierten Ratten auch im Falle normaler Wasseraufnahme eine Antidiurese zu beobachten ist, haben wir die Untersuchungsserie erst einen Tag nach der Entfernung der Hypophyse angestellt. Vor der Operation wurden die Tiere einige Tage lang bei Trockenfutter gehalten, Trinkwasser wurde ihnen auch nach der Operation nicht verabreicht. Wie Tabelle 22

TABELLE 22

Wirkung des Durstens auf die Summations-Urinentleerung

Gruppe	Trinkwasser	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Kontrollen	ad libitum	50	181,5±4,5*	6,78±0,25	P << 0,001
Kontrollen	durstend	10	204,5±7,2	0,56±0,39	
1 Tag nach Hypophysektomie	ad libitum	24	167,3±5,5	6,82±0,38	P << 0,001
1 Tag nach Hypophysektomie	durstend	10	154,5±8,5	0,79±0,13	
1 Tag nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation	ad libitum	17	176,2±6,1	6,47±0,55	P << 0,001
1 Tag nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation	durstend	10	147,5±6,9	0,61±0,10	

* Mittelfehler

veranschaulicht, (Wasserbelastung und Bewertung der Summationsurinentleerung erfolgten auf die in Verbindung mit den vorangegangenen Versuchen schon geschilderte Weise; die Beobachtungszeit dauerte acht Stunden) resultierte bei den intakten, durstenden Ratten eine sehr ausgesprochene Diuresehemmung. Allerdings blieb die Polyurie auch bei den hypophysektomierten und den über eine transplantierte Adeno-

hypophyse verfügenden Ratten aus und es kam zu einer hochgradigen Antidiurese, obwohl diese Tiere keine Neurohypophyse besitzen. Obzwar wir Clearance-Untersuchungen in dieser Versuchsreihe nicht angestellt und den Gehalt des Urins an Elektrolyten bzw. seine osmotische Konzentration nicht bestimmt haben — unsere Beobachtungen beziehen sich nur auf die Urinmenge —, sprechen unsere Ergebnisse doch dafür, dass im Aufhören der polyurischen Reaktion im Falle des Durstens ausser dem antidiuretischen Hormon auch andere Mechanismen mitspielen. Eine Stütze für diese Feststellung bieten auch die neueren Literaturangaben (89, 90, 193, 324, 536). Hierfür sprechen ferner unsere eigenen neueren Untersuchungen (809), im Laufe derer wir nachwiesen, dass auch bei den hypophysenstiellädierten, an Diabetes insipidus leidenden Ratten nach vorangehendem Dursten eine Antidiurese zustande kommt. Da solche Tiere über eine antidiuretische Hormonreserve offensichtlich nicht verfügen, kommt die nach der Wasserbelastung beobachtete Wasserretention offenbar unabhängig vom antidiuretischen Hormon zur Entwicklung. In solchen Fällen dürfte die Ursache für die Diuresehemmung in den infolge der Dehydratation einsetzenden renalen hämodynamischen Veränderungen zu suchen sein. Unterstützt wird diese Vermutung auch durch mehrere experimentelle Befunde (324, 536, 750), die alle dafür sprechen, dass die verminderte Glomerulusfiltration eine Verringerung der Urinmenge auch dann bewirken kann, wenn das Versuchstier an ADH-Mangel leidet. So fanden BERLINER und DAVIDSON (88, 89), dass bei Hunden mit Diabetes insipidus Verengung der Nierenarterie eine beträchtliche Antidiurese nach sich zieht; nicht nur die Menge des Urins war verringert, sondern auch sein spezifisches Gewicht war erhöht.

Obzwar unsere Untersuchungen zeigten, dass die Wasseraufnahme der Tiere, bzw. die Intensität der auf die Wirkung der Wasserbelastung einsetzenden diuretischen Reaktion der Regulation verschiedener Mechanismen unterliegen, muss dennoch festgestellt werden, dass die Herabsetzung der Wasserkonsumption auch die auf die Wasserbelastung zustande kommende diuretische Reaktion weitgehend beeinflusst. Bei anhaltend herabgesetzter Wasseraufnahme ist nämlich selbst beim Vorliegen eines Diabetes insipidus die diuretische Reaktion stets niedrig, ja es ist sogar eine ausgesprochene Antidiurese zu beobachten.

Unsere Versuche haben zweifellos erwiesen, dass die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren im Falle einer Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese nicht eine Folge der verminderten Wasserkonsumption ist. Einer Erklärung harret aber die in der postoperativen Periode auftretende polyurische Reaktion. Nach Entfernung der Hypophyse ist nämlich die spontane Wasseraufnahme der Tiere vorübergehend erhöht, und dann ist bei oraler Wasserzufuhr gewöhnlich eine das normale Mass übersteigende diuretische Reaktion feststellbar. Auf Grund dieser gut reproduzierbaren Ergebnisse kann mit Recht gefragt werden, welche Mechanismen in der Hervorrufung der in der postoperativen Periode erscheinenden, vorübergehenden Polydipsie und der Polyurie am Werke sind. Wenn dieses Forschungsgebiet auch gewissermassen etwas von dem unsererseits untersuchten Problem — dem Studium des Mechanismus der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese — entlegen ist, glauben wir doch, auch diese Frage kurz beleuchten zu müssen.

Die postoperative Polydipsie und Polyurie kommen aller Wahrscheinlichkeit nach dadurch zustande, dass im Laufe des operativen Eingriffes nicht nur die Adenohypophyse, sondern auch die Neurohypophyse entfernt wird, worauf sich ein Mangel an antidiuretischem Hormon entwickelt, der dann vermutlich eine Verminderung der tubulären Wasserreabsorption, d. h. Polyurie und infolgedessen Polydipsie nach sich zieht.

(Polyurie und Polydipsie hören später auf. Dies dürfte zwei Ursachen haben: einerseits tritt infolge der Entfernung des Vorderlappens Hypopituitarismus auf, und die Nieren vermögen — trotz dem Mangel an antidiuretischem Hormon — nur geringere Mengen Urins auszuschcheiden. Andererseits ist aber auch vorstellbar, dass die Sekretion des antidiuretischen Hormons gewisse Zeit nach der Operation erneut einsetzt. Natürlich hört auch in solchen Fällen die Polyurie bzw. die Polydipsie auf. Von einer Analyse dieses Problems wollen wir hier absehen, da wir später noch darauf zurückkommen werden.) Nach dieser Theorie ist die Polyurie das primäre Geschehen und die Polydipsie nur eine Folge der reichlichen Urinausscheidung. Es ist aber auch denkbar, dass die gesteigerte Wasseraufnahme den primären Vorgang darstellt und dieser sekundär die Vermehrung der Urinmenge bewirkt. Im Laufe der Analyse der im Anschluss an die operativen Manipulationen in der Hypothalamus-Hypophysengegend zur Entwicklung gelangenden Störungen im Wasserhaushalt ist schon mehrfach und von verschiedener Seite die Frage erhoben worden, ob nun die Polyurie, oder aber die Polydipsie das primäre Geschehen sei. Die meisten Autoren (448, 474) vertraten die Ansicht, dass die gesteigerte Urinentleerung der primäre Vorgang sei und die vermehrte Wasseraufnahme erst im Anschluss an diesen zustande kommt. Einzelne Angaben sprechen aber doch dafür, dass in der Entstehung der nach Operationen in der Hypothalamus-Hypophysengegend auftretenden Störungen im Wasserhaushalt unter gewissen Umständen auch die primäre Steigerung der Wasserkonsumption eine Rolle spielen kann. So sahen GALE und Mitarbeiter (474), dass bei herdförmigen Läsionen der Eminentia medialis fallweise primäre Polydipsie auftreten kann. Auch die Untersuchungen von ANDERSSON (23), ANDERSSON und McCANN (25) sowie GREEN (547) weisen darauf hin, dass im Hypothalamus ein die Wasserkonsumption regulierendes Zentrum vorhanden ist, dessen Reizung eine Steigerung der Wasseraufnahme veranlasst. Trotz der angeführten Daten müssen wir uns doch dahin aussprechen, dass in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie eintretenden, vorübergehenden Wasserstoffwechselstörung die Polyurie der primäre und entscheidende Faktor ist. Hierfür spricht der Befund (1140), dass die Vermehrung der Urinmenge der Steigerung der Wasseraufnahme vorausgeht und auch die Tatsache, dass die Entwicklung der infolge von Operationen in der Hypothalamo-Hypophysengegend auftretenden Polydipsie ausbleibt, wenn zuvor beide Ureter der Tiere unterbunden (1141) oder die Nieren entfernt werden (1322).

2. Magenentleerung und intestinale Wasserresorption

Nachdem wir festgestellt hatten, dass die spontane Wasseraufnahme der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht wesentlich von den normalen Werten abweicht und so natürlich die im Falle oraler Wasserzufuhr zu beobachtende Antidiurese nicht auf die Herabsetzung der Wasserkonsumption zurückgeführt werden kann, schien es lohnend, die Frage zu untersuchen, welche Veränderungen in der Magenentleerung bzw. der intestinalen Wasserresorption operierter Tiere in Erscheinung treten. Es ist nämlich klar, dass sowohl eine gehemmte Magenentleerung, als auch eine verminderte oder protrahierte Resorption des Wassers aus dem Darm eine Antidiurese entstehen lassen kann. Diesem Problem nachzugehen schien um so notwendiger, als bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren eine Wasserretention nur nach oraler Einführung von Leitungswasser zu verzeichnen war, während sonst die spontane Wasseraufnahme bzw. die tägliche Urinentleerung dieser Tiere nicht nennenswert ver-

TABELLE 23

Wasser-Resorption auf Grund der Gewichtsbestimmung des Magens und Dünndarmes bei
intakter, hypophysektomierter und adenoypophysentransplanierter Ratten

		Ohne orale Wasser- belastung	Nach der oralen Wasserbelastung				
			Sofort	20 Min.	40 Min.	60 Min.	90 Min.
Intakt	Zahl der Tiere	18	14	10	10	10	10
	Körpergewicht g	163,1±7,8*	177,9±13,5	173,5±5,2	154,0±3,2	168,5±13,9	155,5±4,5
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Magens	1,29±0,08	3,26±0,47	1,99±0,24	1,61±0,10	1,52±0,08	1,23±0,03
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Dünndarmes	3,59±0,22	6,64±0,47	5,26±0,10	4,38±0,23	3,95±0,19	3,61±0,86
Hypophys- ektomiert	Zahl der Tiere	8	7	5	7	4	5
	Körpergewicht g	151,9±9,78	140,7±11,4	170,0±18,8	171,4±13,8	167,5±14,8	169,0±10,42
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Magens	1,34±0,13	2,28±0,36	2,72±0,51	1,39±0,13	1,44±0,29	1,27±0,17
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Dünndarmes	3,65±0,11	5,80±0,55	5,59±0,41	4,52±0,20	3,87±0,24	3,40±0,14
Trans- plantiert	Zahl der Tiere	9	9	4	4	4	5
	Körpergewicht g	131,1±6,9	129,4±7,3	160,0±7,4	157,5±3,1	170,0±10,0	168,0±13,6
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Magens	1,46±0,07	2,87±0,24	2,01±0,29	1,53±0,34	1,55±0,15	1,53±0,31
	auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht des Dünndarmes	3,76±0,40	5,42±0,46	5,26±0,22	4,63±0,48	4,53±0,34	3,85±0,45

* Mittelfehler

ändert war. Hieraus folgt, dass — sofern das Wasser aus dem Intestinaltrakt langsamer in das Blut gelangt — orale Wasserbelastung eine Wasserretention auslösen kann.

Den Grad der Magenentleerung und die Wasserresorption aus dem Darmtrakt haben wir mit der Methode von HELLER und SMIRK (621—623) untersucht, deren Wesen ist, dass zuvor 24 Stunden lang hungernden und durstenden Tieren oral gleiche Mengen (5% des Körpergewichtes) Leitungswasser verabreicht und dann zu verschiedenen, vorher festgesetzten Zeitpunkten die Ratten getötet, Magen und Dünndarm entfernt werden und nach Unterbindung derselben am proximalen und distalen Ende ihr Gewicht ermittelt wird. Aus dem Gewicht des Magens und Dünndarms — bzw. dessen Veränderung — kann auf den Grad der Magenentleerung bzw. auf die Geschwindigkeit der intestinalen Wasserresorption geschlossen werden, denn wenn das Wasser den Magen schon verlassen hat oder aus dem Dünndarm schon resorbiert wurde, so werden Magen und Dünndarm ein entsprechend geringeres Gewicht zeigen. (Die Brauchbarkeit der Methode beruht auf der Annahme, dass unter normalen Bedingungen das Gewicht des Magens und Dünndarmes der einen Ratte das gleiche ist wie bei einer anderen oder zumindest nicht wesentlich davon abweicht. So können eigentlich die Gewichtsveränderungen nur durch die in den Gastrointestinaltrakt eingeführte und dort gerade aktuell vorhandene Wassermenge bedingt sein.)

Das Ergebnis dieses Versuches demonstriert Tabelle 23. Wie ersichtlich, nimmt bei intakten Tieren nach oraler Wasserbelastung das Gewicht des Magens und Dünndarmes zu, um dann allmählich nachzulassen. Das durchschnittliche Magen- und Dünndarmgewicht der seit mehreren Wochen hypophysektomierten bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere weicht in den einzelnen Zeitperioden nicht nennenswert von dem der nicht operierten Kontrollen ab. (Hier sei erwähnt, dass wir bei den operierten Tieren einige Tage vor der Untersuchung der Magenentleerung und der intestinalen Wasserresorption orale Wasserbelastungen vornahmen und — in Übereinstimmung mit unseren früheren Befunden — das Ausbleiben der diuretischen Reaktion feststellten.)

Diese Untersuchungen zeigen, dass die bei hypophysektomierten bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten auf orale Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese weder eine Folge der gehemmten Magenentleerung, noch der herabgesetzten oder protrahierten intestinalen Wasserresorption sein kann, da diese Parameter bei den operierten Tieren normale Werte lieferten.

Es muss jedoch festgestellt werden, dass die HELLER—SMIRKSche Methode — obwohl sehr einfach — kein empfindliches Verfahren darstellt und nur grosse Unterschiede registriert, während geringgradigere Abweichungen verborgen bleiben können. Aus diesem Grunde hielten wir auch die Durchführung anderer Versuche für nötig.

Der Gedanke lag auf der Hand, als erstes die Frage zu klären, ob bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren die diuretische Reaktion auch im Falle parenteraler Leitungswasserbelastung ausbleibt. Wenn nämlich die Antidiurese wegen der gehemmten Magenentleerung oder der Herabsetzung bzw. Verzögerung der Wasserresorption im Darmtrakt zustandekäme, müsste im Falle parenteraler Wasserzufuhr eine der normalen entsprechende diuretische Reaktion zu beobachten sein. Im entgegengesetzten Falle, das heisst wenn in der Auslösung der Antidiurese Magenentleerung und intestinale Wasserresorption keine wesentliche Rolle spielen, muss offensichtlich auch nach parenteraler Wasserdarreichung eine Wasserretention resultieren. Um eine Entscheidung herbeizuführen, wurde intakten, hypophysektomierten und über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren das Leitungswasser (5% des Körpergewichtes, also gleiche Mengen wie bei der oralen Belastung) intraperitoneal einverleibt. Es ergab sich

— siehe Tabelle 24 —, dass bei den seit mehreren Wochen operierten Tieren die Anti-diurese nicht nur nach oraler Wasserbelastung, sondern auch nach intraperitonealer Verabreichung in Erscheinung trat.

Auch diese Versuche haben also gezeigt, dass die nach der Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht mit den in der Magenentleerung oder der intestinalen Wasser-

TABELLE 24

Wirkung der oralen, bzw. intraperitonealen Wasserzufuhr auf die Summations-Urinentleerung intakter, hypophysektomierter, bzw. adenohypophysentransplanterter Ratten

Nr.	Gruppe	Wasser- zufuhr	Zahl der Tiere	Körperge- wicht g	Summations- Urinent- leerung	Wahrschein- lichkeit
I.	Intakt	per os	14	178,2±8,0*	6,01±0,22	P<0,001
II.	Intakt	i. p.	15	215,0±8,8	4,79±0,13	
III.	Hypophys- ektomiert	per os	11	152,3±8,2	2,16±0,48	P>0,05
IV.	Hypophys- ektomiert	i. p.	16	165,9±7,4	2,27±0,40	
V.	Transplantiert	per os	11	149,1±6,4	2,28±0,53	P>0,05
VI.	Transplantiert	i. p.	15	135,7±6,4	1,42±0,36	

* Mittelfehler

resorption eventuell eingetretenen Veränderungen in Beziehung zu bringen ist. Zum weiteren Beweise dieser Annahme haben wir in anderen Versuchsreihen auch die intestinale Xyloresorption verfolgt. Diese Pentose stellt nach Ansicht einiger Autoren (447, 617, 1298) einen passiv, mittels Diffusion zur Resorption gelangenden Stoff dar (andere sprechen sich neuerdings für eine aktive Resorption der Xylose aus und TURNER (1376) nimmt sogar in der Darmmukosa eine spezifische Xylokinase an), sodass es interessant erschien zu ermitteln, welche Veränderung die Resorption der Xylose aus dem Darm nach vorangehender Hypophysektomie erfährt. Vor Beginn dieses Versuches haben wir aber auch noch die quantitative Exkretion der Xylose mit dem Urin verfolgt.

Die Untersuchungen wurden an bei gemischter Kost gehaltenen Ratten beiderlei Geschlechts vorgenommen, die 12 Stunden vor Versuchsbeginn hungerten, Trinkwasser (Leitungswasser) aber bis zum Beginn des Versuches ad libitum erhielten. Nun wurde ihnen auch das Wasser entzogen, die Tiere einzeln in Urin-Sammelkäfigen untergebracht und ihnen dann stündlich durch die Magensonde 5% des Körpergewichtes Leitungswasser einverleibt. Der Urin wurde zwei Stunden lang gesammelt und diente als Leerwert

bei der Xylosebestimmung. Nach Ablauf von zwei Stunden erhielten die Ratten durch die Magensonde in Mengen von 5% des Körpergewichtes 20%ige Xyloselösung eingeführt. Die binnen der folgenden fünf Stunden entleerte Urinmenge wurde auf 0,1 ml Genauigkeit gemessen und der Xylosegehalt des Urins nach der Methode von ROE und RICE (1164) bestimmt. Die binnen fünf Stunden entleerte Xylosemenge wurde — ähnlich wie im Falle der Urinentleerung — auf 100 g Körpergewicht umgerechnet. Die Resorptionsuntersuchungen erfolgten in Nembutal-Narkose nach der Methode von GRÖKÖSSY, KERTAI und LUDÁNY (572). Jede Ratte erhielt 5 ml bei 37° C gehaltener 5%iger Xyloselösung. Eine Stunde später wurde der Dünndarm der Tiere mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, die erhaltene Xyloselösung auf ein bekanntes Volum ergänzt und dann die im Darm verbliebene Xylosemenge bestimmt; die resorbierte Xylose wurde in Werten von mg/100 g Körpergewicht/h angegeben. Die Operation der Tiere geschah auf die übliche Weise. Während die urinale Xyloseentleerung an hypophysektomierten und an über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten gleichermassen untersucht wurde, haben wir die intestinale Xyloseresorption nur an intakten bzw. nur hypophysektomierten Ratten verfolgt.

Tabelle 25 veranschaulicht die Ergebnisse der Untersuchungen der urinalen Xyloseexkretion. Wie ersichtlich, liess sowohl bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten, als auch bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten die auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge während der fünfstündigen Beobachtungszeit erheblich nach. Wesentlich verringert war aber auch die entleerte Xylosemenge dieser beiden Gruppen gegenüber der bei den intakten Tieren. (Die geringere Xyloseausscheidung ist nicht eine Folge der Verminderung der Urinmenge, da ja auch bei den zuvor bei trockener Nahrung gehaltenen und durstenden Ratten die binnen fünf Stunden entleerte Urinmenge stark herabgesetzt ist und das Ausmass der Xyloseentleerung dennoch im wesentlichen mit den Werten der Kontrolltiere übereinstimmte. Bekräftigt wird diese Vermutung durch unsere Feststellung, dass bei hypophysenstiellädierten Diabetes-insipidus-Ratten, sowie bei mit Chlorothiazid behandelten und mit einer Polyurie antwortenden Tieren die Xyloseentleerung vollkommen normal bleibt, ungeachtet dessen, dass solche Tiere weit mehr Urin entleerten als normalerweise. Bemerkt sei noch, dass auf die Wirkung von Cortisondosierung bei den hypophysektomierten Tieren die Urinmenge steigt und gleichzeitig die entleerte Xylosemenge die Durchschnittswerte der intakten Kontrolltiere erreicht. Diese Frage soll hier nicht

TABELLE 26

Intestinale Resorption der Xylose bei intakten, bzw. hypophysektomierten Ratten

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 1 Stunde resorbierte auf 100 g Körpergewicht berechnete Xylose-Menge (mg/1h/100 g Körper- gewicht)
Intakt	12	164,1 ± 6,6*	63,4 ± 5,3
Hypophys- ektomiert	12	± 5,3 146,2	72,9 ± 3,0

* Mittelfehler

TABELLE 25

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete		Wahrscheinlichkeit		
				Urinmenge ml	Xylosemenge ml	Urin-Menge		Xylose-
I.	Kontrollen	11	199,1±5,7*	5,3±0,25	21,3±2,43	—	—	—
II.	Hypophysectomiert	13	148,1±6,7	2,1±0,31	10,2±2,04	I/II.	P < 0,001	P < 0,01
III.	Transplantiert	14	158,2±5,4	2,2±0,44	10,5±1,89	I/III.	P < 0,001	P < 0,01
IV.	Durstend	10	168,0±5,2	3,4±0,25	22,3±1,08	I/IV.	P < 0,001	P > 0,05
V.	Durstend (ohne Vorhydrierung)	10	188,5±4,1	1,3±0,22	23,4±2,16	I/V.	P < 0,001	P > 0,05
VI.	Intakt Chlorothiazid	10	204,0±6,2	6,1±0,22	20,0±1,34	I/VI.	0,05 > P > 0,02	P > 0,05
VII.	Hypophysectomiert Chlorothiazid	10	188,5±8,5	2,6±0,51	14,8±1,68	I/VII.	P < 0,001	0,05 > P > 0,02
VIII.	Stiel-lädiert (Diabetes insipidus)	11	189,5±4,0	7,4±0,33	26,7±2,55	I/VIII.	P < 0,001	P > 0,05
IX.	Hypothalamus-Läsion (kein Diabetes insipidus)	11	179,5±3,6	4,8±0,42	27,1±2,22	I/IX.	P > 0,05	P > 0,05
X.	Hypophysectomiert Cortison	9	160,6±11,3	5,6±0,21	17,7±1,58	I/X.	P > 0,05	P > 0,05
* Mittelfehler						II/III.	P > 0,05	P > 0,05
						II/VII.	P > 0,05	P > 0,05
						II/X.	P < 0,001	0,02 > P > 0,01

eingehend erörtert werden, da wir auf sie noch bei der Analyse der in Verbindung mit Cortisondarreichung beobachteten Veränderungen des Wasserstoffwechsels zurückkommen werden.)

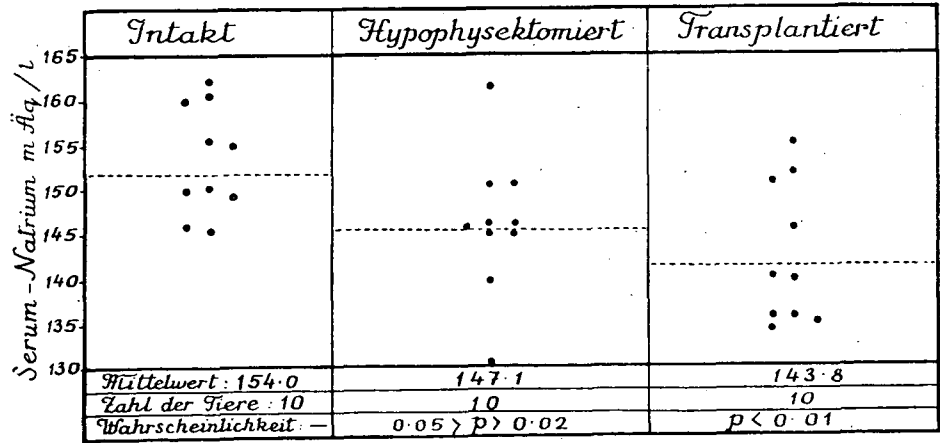
Tabelle 26 enthält die Ergebnisse bzgl. der intestinalen Xyloseresorption. Sie zeigt, dass die intestinale Xyloseresorption der seit länger als einen Monat hypophysektomierten Tiere im Verhältnis zu den Werten der Kontrollen nicht wesentlich verändert war, obwohl bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren die Exkretion der Xylose mit dem Urin beträchtlich herabgesetzt war.

Auch dieser Versuch unterstützt also unsere Ansicht, dass im Anschluss an die Hypophysektomie die intestinale Resorption nicht in einem Masse verändert wird, welches die infolge der Wasserbelastung zustandekommende Antidiurese erklären könnte.

3. Serum — Elektrolyte

Die im Elektrolythaushalt des Organismus eingetretenen Abweichungen sind auch auf den Wasserstoffwechsel von weitgehendem Einfluss. Mehrere Angaben sprechen nämlich dafür, dass die verschiedenen Ionen — vor allem Natrium und Kalium — in der Regulation des Wasserumsatzes eine entscheidende Rolle einnehmen (451, 739) und ihre Vermehrung oder ihr Fehlen in der Verteilung und Entleerung des Wassers im Organismus erhebliche Veränderungen verursachen können. Dies wird durch zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen bestätigt (451, 739). Von einer ausführlichen Besprechung dieser Frage wollen wir Abstand nehmen, um so mehr, als sie den Rahmen der vorliegenden Monographie überschreiten würde. Es dürfte genügen, hier an die wohlbekannte Tatsache zu erinnern, dass die renale Exkretion des Wassers teilweise auch von der im Organismus vorhandenen Natriummenge abhängt: ein Überschuss an Natrium kann Wasserretention, Ödeme verursachen, unter gewissen Umständen kann aber eine Herabsetzung der Wasserausscheidung auch in Fällen von

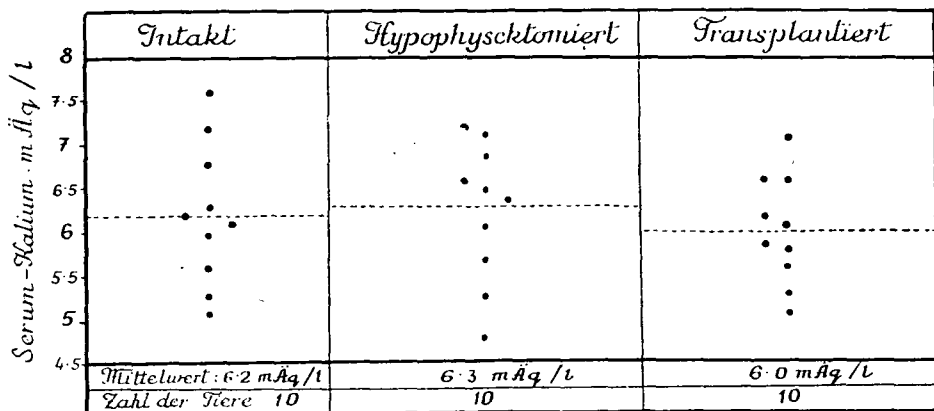
Abbildung 26.
Serum-Natriumgehalt bei intakten, hypophysektomierten und Adenohypophysen-transplantierten Ratten



Natriummangel zustande kommen. Es genügt, diesbezüglich auf das „low salt“-Syndrom, bzw. auf die umfangreiche Literatur dieser Frage zu verweisen (130, 158, 281, 376, 377, 533, 696, 737, 738, 848, 936, 954, 955, 969, 1034, 1129, 1217, 1340, 1342, 1415, 1433, 1467). Betreffs der wichtigen Rolle der Kaliumionen im

Abbildung 27.

Serum-Kaliumgehalt bei intakten, hypophysektomierten und Adenohypophysen-transplantierten Ratten



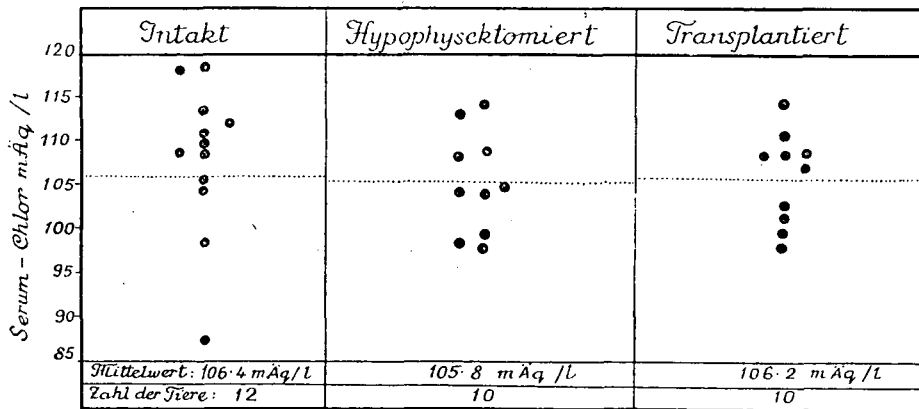
Wasserhaushalt sei hier nur an eine Beobachtung erinnert: Tierversuche, sowie klinische und pathologische Untersuchungen an menschlichem Material beweisen, dass bei Kaliummangel in den Nieren eine auch morphologisch nachweisbare, schwere tubuläre Läsion zur Entstehung gelangen kann, die funktionell Verschlechterung der Nierentätigkeit, Einschränkung des Konzentrierungsvermögens und hochgradige Polyurie nach sich ziehen kann (438, 651, 733, 843, 1016, 1051, 1126, 1128, 1221, 1291, 1343, 1398). Kaliummangel kann auch mit einer herabgesetzten glomerulären Filtration einhergehen (749, 1016, 1127, 1222).

Die obigen Daten ließen eine nähere Untersuchung der Frage lohnend erscheinen, ob die Serum-Elektrolyte der seit mehreren Wochen hypophysektomierten bzw. über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten — gegenüber den Kontrollratten — Veränderungen aufweisen. Die Blutentnahme erfolgte in den Vormittagsstunden aus den cervikalen Gefäßen. Die bei gemischter Nahrung gehaltenen Tiere hatten 12 Stunden gehungert, Trinkwasser aber ad libitum erhalten. Die Natrium- und Kaliummenge wurde flammenphotometrisch und die Chlorwerte nach der Methode von SCHALES und SCHALES (1204) bestimmt.

Die Ergebnisse sind an den Abbildungen 26–28 dargestellt. Die Abbildungen lassen feststellen, dass unter den angewandten experimentellen Bedingungen im Verhältnis zu den Werten der Kontrolltiere bei den hypophysektomierten, bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten eine nennenswerte Veränderung nicht zustande kam, indem der Natrium-, Kalium- und Chlorgehalt des Serums der operierten Tiere nur innerhalb der normalen Grenzen schwankte.

Aus diesen negativ verlaufenen Versuchen weitgehende Schlüsse ableiten zu wollen wäre unseres Erachtens verfehlt, denn obwohl zweifellos die bei hypophysektomierten Tieren beobachtete Antidiurese nach der Wasserbelastung auch bei normalem Serum-Elektrolytgehalt vorkommen kann, ist es doch wohl kaum zu bestreiten, dass endokrine Faktoren — so auch die Hypophyse — in der Regulierung des Elektrolytstoffwechsels eine entscheidende Rolle spielen. Bekanntlich ist bei bestehendem Hypopituitarismus häufig eine Hyponaträmie zu beobachten (286, 648, 758, 866, 906, 1166, 1430, 1468). Diese Abweichung kann sowohl eine Folge der herabgesetzten Nebennierenrindenfunktion (906), als auch der infolge der Wasserretention resultierenden Hämodilution sein (1430, 1468). Hochgradige Hyponaträmie wiederum kann mit einer Verminderung der kreisenden Blutmenge einhergehen, welche dann eine Verringerung der glomerulären Filtration und somit die Entwicklung der Antidiurese herbeiführen kann. Obwohl sich in den letzten Jahren immer stärker die Ansicht verbreitet hat (38, 39, 246, 289, 413, 426, 554, 900, 1013, 1305, 1458), dass das den Elektrolythaushalt beeinflussende Nebennierenrindenhormon, das Aldosteron, auch — wenigstens teilweise — unabhängig von der Hypophyse produziert wird, d. h. die Sekretion des Hormons auch extra-hypophysäre Faktoren zu beeinflussen vermögen (hierfür spricht, dass die Aldosteronerzeugung auch nach vorangegangener Hypophysektomie, in Fällen von Hypopituitarismus weiter stattfindet — 292, 418, 665, 879, 898, 1013, 1117, 1272), müssen wir uns dahingehend aussprechen, dass die Hypophyse auch in der Regulierung des Natriumgehaltes im Blute teilnimmt (hierfür spricht, dass die Aldosteronproduktion bei hypophysektomierten Tieren herabgesetzt ist (291, 418, 1117) und auch der Befund, dass ACTH-Verabreichung eine gesteigerte Aldosteronsekretion bewirkt (68, 110, 246, 289, 297, 298, 863, 895, 1382, 1384), und so bei den hypophysektomierten Ratten die Möglichkeit zur Entwicklung einer Hyponaträmie gegeben ist.

Abbildung 28.
Serum-Chlorgehalt bei intakten, hypophysektomierten und
Adenohypophysen-transplantierten Ratten



Bei hypophysektomierten Tieren, sowie bei an Hypopituitarismus leidenden oder hypophysektomierten Menschen haben verschiedene Autoren (357, 909) einen normalen Serum-Natriumspiegel gefunden. Zu wesentlich ähnlichen Ergebnissen haben auch unsere eigenen Untersuchungen geführt, dennoch dürfte dies nicht zu der Folgerung

berechtigen, dass der Natriumhaushalt der hypophysektomierten Tiere als normal zu betrachten sei. Die Untersuchung des Serum-Natriumgehaltes allein vermag diese Frage nicht zu entscheiden, da dieser Parameter nur anzeigt, in welcher Konzentration (Menge) das Natrium im Serum im Augenblick der Blutentnahme zugegen ist, aber nicht in jedem Falle verwertbare Aufschlüsse darüber gibt, was in den Geweben eigentlich geschieht. In weit mehreren Richtungen vorgenommene und auf weit mehr Einzelheiten ausgedehnte Untersuchungen unter Anwendung weitaus empfindlicherer Methoden wären nötig, um den tatsächlichen Zustand des Natriumhaushaltes entschieden beurteilen zu können. In Ermangelung solcher sind wir gezwungen, uns auf überzeugende Literaturangaben zu stützen. Diese aber lassen die Möglichkeit nicht ausschliessen, dass der Natriumstoffwechsel der hypophysektomierten Ratten von der Norm abweicht und auch den Gedanken nicht von der Hand weisen, dass in der auf die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese auch dem Natriummangel eine Rolle zukommt. Eine primäre und entscheidende Bedeutung ist aber diesem Mechanismus auf keinen Fall zuzusprechen. Dies beweist auch unsere Beobachtung, dass die Antidiurese bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten auch dann zur Entstehung gelangt, wenn anstatt Leitungswasser physiologische Kochsalzlösung verabreicht wird.

4. Serum-Gesamteiweiss und Eiweissfraktionen

Der Gleichgewichtszustand des Wasserstoffwechsels kann auch durch die im Eiweisshaushalt des Organismus eintretenden Veränderungen beeinflusst werden. Es ist eine bekannte Tatsache, dass es bei Eiweissmangel zur Wasserretention und zu Ödemen kommen kann (574, 1000). In dieser Richtung angestellte tierexperimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass bei bestehendem, Eiweissmangel auf die Wirkung oraler Wasserbelastung die diuretische Reaktion verzögert ist oder ausbleibt: es kommt zur Antidiurese (127, 329, 562, 563, 620, 851). (Hier sei erwähnt, dass bei eiweissarm ernährten Ratten die glomeruläre Filtration herabgesetzt ist (127, 321). Auf Grund dieser gut reproduzierbaren Abweichung ist anzunehmen, dass in der Hervorrufung der Wasserretention die in der renalen Hämodynamik eingetretenen Veränderungen eine bedeutende Rolle spielen. Cortisondosierung erhöht die glomeruläre Filtration und hebt die eiweissmangelbedingte Antidiurese auf (127).)

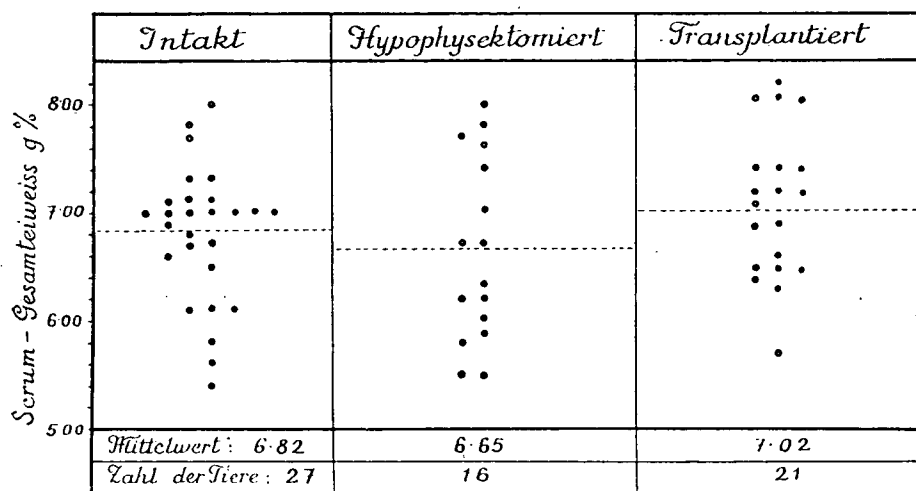
Die obigen Daten liessen es angebracht erscheinen, an den hypophysektomierten bzw. adenohypophysentransplantierten Tieren Untersuchungen über ihren Gesamteiweissgehalt und ihre Eiweissfraktionen im Blut anzustellen. Auch hier geschah die Blutentnahme in den Vormittagsstunden aus den Halsgefässen. Die Tiere hatten 12 Stunden vor dem Versuch gehungert, Trinkwasser aber ad libitum erhalten. Die Serum-eiweissbestimmung erfolgte mit der Biuret-Reaktion, die Eiweissfraktionen wurden elektrophoretisch bestimmt.

In dem ersten Versuch studierten wir nur die Gesamteiweisswerte des Serums. Die Ergebnisse — an Abbildung 29 dargestellt — zeigen, dass sich in dieser Versuchsreihe wesentliche Abweichungen zwischen Kontrollen und hypophysektomierten bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren nicht ergaben.

Im zweiten Versuch wurden neben der Untersuchung der Gesamteiweisswerte auch die einzelnen Eiweissfraktionen analysiert. Die Ergebnisse sind an Tabelle 27 dargestellt. Wie ersichtlich, konnten wir in diesem Versuch — in Abweichung von dem

vor erwähnten — verwertbare Unterschiede zwischen den einzelnen Rattengruppen verzeichnen, indem sowohl bei hypophysektomierten, als auch bei über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren eine Verminderung des Serum-Gesamteiweiss- und des Albumingehaltes festzustellen war. Die Globulinmenge war nicht nennenswert verändert, bei den Tieren mit transplantierten Adenohypophysen vielleicht ein wenig erhöht. Infolge der Herabsetzung der Albuminwerte fiel der Al-

Abbildung 29.
Serum-Gesamteiweisswerte bei intakten, hypophysektomierten und Adenohypophysen-transplantierten Ratten



bumin/Globulin-Quotient bei den operierten Tieren niedriger aus; Was die einzelnen Globulinfraktionen betrifft, waren ausgesprochene Veränderungen zwischen den einzelnen Gruppen nicht feststellbar; erwähnt zu werden verdient vielleicht nur, dass bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten die Gamma-globulinwerte sich etwas höher gestalteten.

Es ist mehrererseits angenommen worden, dass das Hypothalamus-Hypophysensystem auch auf den Eiweissstoffwechsel von bestimmendem Einfluss ist. So wurde nachgewiesen (888, 925, 926), dass gewisse Krankheiten des Hypothalamus oder Läsion umschriebener Partien desselben auch in der Verteilung der Serumproteine Abweichungen hervorzurufen imstande sind. Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Eiweisshaushalt sind auch an hypophysektomierten Tieren untersucht worden (384, 517, 518, 853, 859, 860, 1004). Diese Versuche haben gezeigt, dass die Hypophysektomie von einem Absinken des Serumalbuminspiegels gefolgt ist. Einige Verfasser haben Abweichungen auch seitens der Globuline gefunden, so wurde zum Beispiel über Hyperglobulinämie berichtet (93, 517, 518, 853, 860, 1403). Diese letztere Frage ist aber noch nicht entschieden, zumal verschiedenerseits (384) bei hypophysektomierten Tieren ein normaler Serum-Globulinspiegel beobachtet wurde. Das Nachlassen des Albumingehaltes und des Albumin/Globulin-Quotienten sahen auch wir in unseren Untersuchungen, zumindest in der zweiten Versuchsreihe. Hierbei handelt es sich aber wahr-

TABELLE 27

Serum-Gesamteiweiss- und Eiweissfraktionen-Werte bei intakten, hypophysektomierten und adenohypophysentransplantierten Ratten

Gruppe	Zahl der Tiere	Gesamteiweiss g ⁰ /o	Albumin g ⁰ /o	Globulin g ⁰ /o	Albumin Globulin-Quotient	α -Globulin g ⁰ /o	β -Globulin g ⁰ /o	γ -Globulin g ⁰ /o
Intakt	11	7,32 \pm 0,15*	2,94 \pm 0,11	4,38 \pm 0,21	0,70 \pm 0,05	1,33 \pm 0,06	1,72 \pm 0,08	1,30 \pm 0,19
Hypophys-ektomiert	11	6,55 \pm 0,23	1,97 \pm 0,11	4,58 \pm 0,19	0,44 \pm 0,03	1,43 \pm 0,08	1,62 \pm 0,08	1,53 \pm 0,08
Transplan-tiert	11	7,09 \pm 0,23	1,93 \pm 0,12	5,16 \pm 0,19	0,38 \pm 0,03	1,55 \pm 0,05	1,88 \pm 0,07	1,73 \pm 0,13
* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:		I/II.	0,02>P>0,01	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P>0,05
		I/III.	0P>0,05	P<0,001	0,02>P>0,01	P<0,001	P<0,01	P>0,05
		II/III.	P>0,05	P>0,05	0,05>P>0,02	P>0,05	P>0,05	0,05>P>0,02

scheinlich nicht um eine gesetzmässige, oder wenigstens nicht in allen Fällen um eine ausgesprochene Veränderung, da wir in unserer ersten Versuchsreihe (die möglichst unter gleichen Umständen und strikter Einhaltung der analogen Versuchsbedingungen, aber zu einem anderen Zeitpunkt vorgenommen wurde wie die zweite) wesentliche Veränderungen nicht wahrnahmen.

Unsere eigenen Untersuchungen, sowie die erwähnten Literaturangaben sprechen dafür, dass nach der Hypophysektomie Hypoproteinämie bzw. Hypoalbuminämie eintreten können, wobei der osmotische Druck des Blutes und eventuell auch das Plasmavolumen vermindert sind, und diese Abweichungen vermögen renale hämodynamische Veränderungen hervorzurufen, die zur Wasserretention führen können. Es besteht also die Möglichkeit, in der Entstehung der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese auch die Hypoproteinämie als pathologischen Faktor anzusehen. Es ist aber zu betonen, dass dem Eiweissmangel aller Wahrscheinlichkeit nach eine entscheidende Rolle nicht zukommt. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung ist am ehesten in jenen Versuchen zu erblicken, die zeigten, dass die Antidiurese bei den hypophysektomierten Tieren auch bei einem den normalen Werten entsprechenden Serumeiweissgehalt zustandekommt.

5. Stoffwechsel-Untersuchungen

Einige Autoren (1295) vertreten den Standpunkt, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese Folge eines allgemeinen Hypometabolismus ist; sie vermuten, dass nach der Entfernung der Hypophyse der Stoffwechsel fast aller Zellen und Gewebe herabgesetzt ist. Es käme unter solchen Umständen zu einer vielfältigen, sozusagen „generalisierten Hypofunktion“, die bei oraler Wasserbelastung auf eine bisher nicht näher geklärte Weise Wasserretention nach sich zieht.

Zweifelsohne ist nach der Hypophysektomie der Grundumsatz der Ratten tatsächlich gesunken. Diese Frage haben an seit mehreren Wochen hypophysektomierten und an adeno-hypophysentransplantierten Tieren auch wir geprüft (die Ergebnisse wurden schon im ersten Teil erörtert). Daneben haben wir auch die Temperaturwerte der Tiere verfolgt. Dieser Versuch endete mit ähnlichen Ergebnissen wie die Stoffwechselbestimmungen, denn wir sahen, dass — wie Abbildung 30 veranschaulicht — die rektale Temperatur der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere bzw. der Ratten mit Adeno-hypophysentransplantaten niedrigere Werte zeigte als bei den intakten Kontrollen.

Wenn auf Grund dieser Untersuchungen auch die Frage auftauchen kann, ob in der Auslösung der nach der Hypophysektomie beobachteten Antidiurese nicht doch auch der Hypometabolismus eine Rolle spielt, glauben wir sie doch entschieden ablehnen zu dürfen. Diesen Standpunkt haben wir auch experimentell zu beweisen versucht. In dem ersten der beiden zu diesem Zweck angestellten Versuche wurde intakten, sowie seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten 2,4-Dinitrophenol verabreicht. Es ist eine wohlbekannte Tatsache, dass dieses Mittel durch seine periphere Wirkung den Stoffwechsel erheblich steigert (135, 270, 578, 724, 1123, 1339). Sofern der Hypometabolismus die Ursache für die Antidiurese wäre, müsste die Einführung des 2,4-Dinitrophenols bei den intakten Tieren Polyurie auslösen und bei den hypophysektomierten die diuretische Reaktion normalisieren. Dieser Versuch endete aber — in Übereinstimmung mit den Angaben von BRUHN (167) und KELEMEN (724) wie an Tabelle 28 ersichtlich — mit negativem Ergebnis: Einverleibung hoher Dinitrophenol-

Abbildung 30

Rektal - Temperatur bei intakten -, hypophysektomierten und Adeno-
hypophysen - transplantierten Ratten

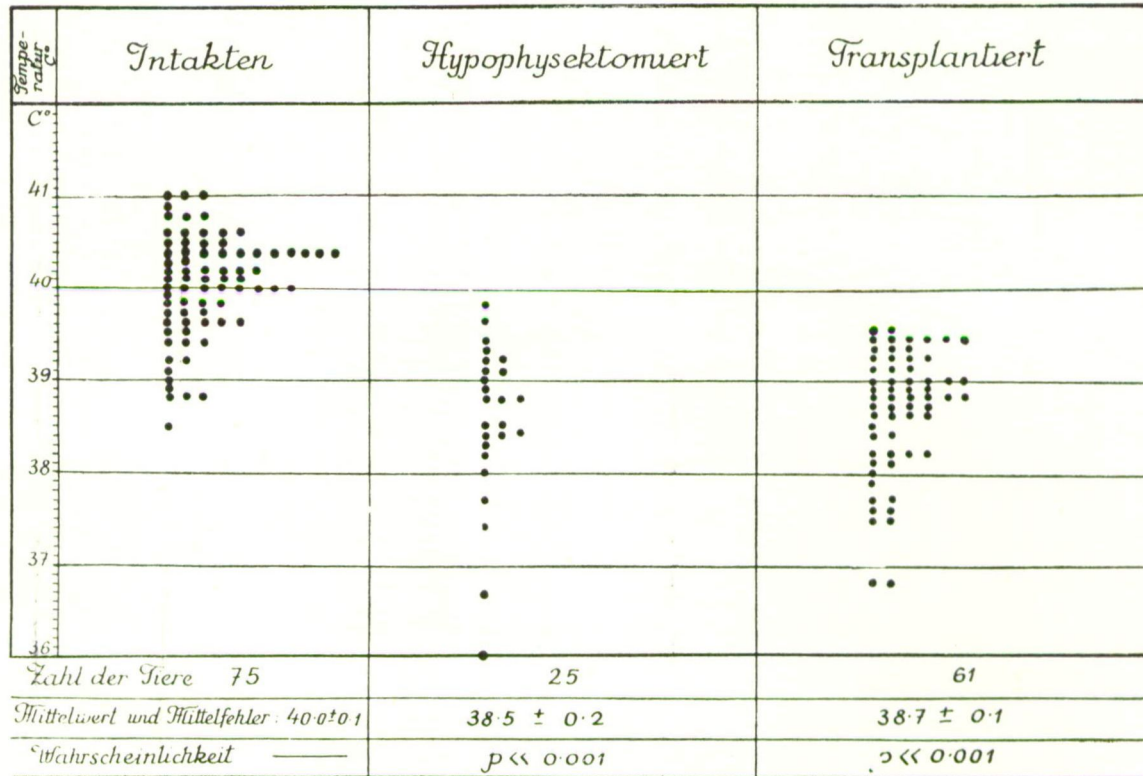


TABELLE 28

Wirkung von Dinitrophenol auf die Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 3 Stunden entleerte Urinmenge (in % der einverleibten Wassermenge)	Wahrscheinlichkeit
Intakt	0,9%ige NaCl-Lösung	11	214,4 ±36,9*	87,7±3,1	} P>0,05
Intakt	Dinitrophenol	11	234,1 ±39,0	77,7±5,1	
Hypophys-ektomiert	0,9%ige NaCl-Lösung	17	168,8 ±7,4	24,0±5,5	} P>0,05
Hypophys-ektomiert	Dinitrophenol	10	153,5 ±3,6	17,5±6,0	

* Mittelfehler

gaben hat nämlich die diuretische Reaktion der intakten Tiere nicht nennenswert verändert und die der hypophysektomierten nicht normalisiert: es wurde auch trotz der Dinitrophenolbehandlung weiter Wasser retiniert. (Das 2,4-Dinitrophenol wurde vor den Diureseversuchen zur Zeit der oralen Wasserbelastung subkutan in Mengen von 3,0 mg/100 g Körpergewicht verabreicht. Hier sei erwähnt, dass die angewandte Dosis sich bei einem Teil der Tiere als toxisch erwies. Einige hypophysektomierte Ratten gingen nämlich während des Diureseversuches ein. Diese wurden natürlich bei der Berechnung der Urinentleerung unberücksichtigt gelassen. Von den dinitrophenol-behandelten intakten Tieren haben wir kein einziges verloren; somit scheinen die hypophysektomierten Ratten empfindlicher für die toxische Wirkung des Dinitrophenols zu sein. Von einer weiteren Analyse dieser Frage wollen wir absehen, doch ist allgemein bekannt (1237, 1241), dass die Resistenz hypophysektomierter Ratten auch verschiedenen anderen aspezifischen schädigenden Einflüssen gegenüber herabgesetzt ist.

Das andere Argument, welches ausdrücklich gegen die Annahme spricht, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese der Hypometabolismus als pathogenetischer Faktor in Frage kommen könnte, ist unseres Erachtens noch überzeugender als es die mit Dinitrophenol durchgeführten Versuche waren. Wir sahen nämlich, dass die Stoffwechselverringierung, mit anderen Worten die Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme der hypophysektomierten Ratten eine weniger intensive war als bei den thyreoidektomierten. Die thyreoidektomierten Ratten reagierten aber — obwohl ihr O₂-Verbrauch stark vermindert war — auf die orale Leitungswasserzufuhr mit einer den normalen Verhältnissen entsprechenden diuretischen Reaktion, d. h. bei solchen Tieren kam eine Antidiurese auch trotz der bedeutenden O₂-Stoffwechseldrosselung nicht zur Entwicklung. Diese Feststellung ist nach der Analyse an einem grösseren Krankengut auch für den Menschen gültig. Bei Kranken mit schwerem Myxödem kommt es nämlich — im Gegensatz zu den an Hypopituitarismus

leidenden — nach oraler Einverleibung von Leitungswasser zu einer sich auf normalem Niveau bewegendem diuretischen Reaktion (787, 1005). Diese Probe scheint dermassen zuverlässig, dass sie sogar auch für diagnostische Zwecke herangezogen werden kann (787, 1005). Unterstützt wird diese Feststellung auch durch die an unserem eigenen Krankengut gemachten Beobachtungen (787).

Auf Grund der obigen Angaben glauben wir — in Übereinstimmung mit der Ansicht von BRUHN (167) sowie WHITE und Mitarbeiter (613, 1419, 1421) — die Theorie, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie entstehende Antidiurese infolge des Hypometabolismus zur Entstehung gelangt, ablehnen zu dürfen.

6. Blutdruck

Es ist bekannt, dass zwischen Blutdruckveränderung und Nierenfunktion sehr innige Zusammenhänge bestehen. Von einer Erörterung dieses aussergewöhnlich komplizierten, vielfältigen und in seinen Einzelheiten noch absolut nicht geklärten Forschungsgebietes wollen wir Abstand nehmen und nur die unzweifelhafte Tatsache erwähnen, dass hochgradige Hypotension Verschlechterung der Nierentätigkeit bewirkt. Diese Feststellung bedarf keiner besonderen Erklärung, ist es doch selbstverständlich, dass bei wesentlich unter der Norm liegendem Blutdruck die glomeruläre Filtration nachlässt, was dann Oligurie und sogar mit Azotämie einhergehende renale Funktionsstörungen hervorrufen kann. Nimmt diese Abweichung schwere Formen an und besteht sie längere Zeit hindurch, so kommen in den Nieren auch morphologisch deutlich nachweisbare, typische Veränderungen zustande (382, 652, 1254).

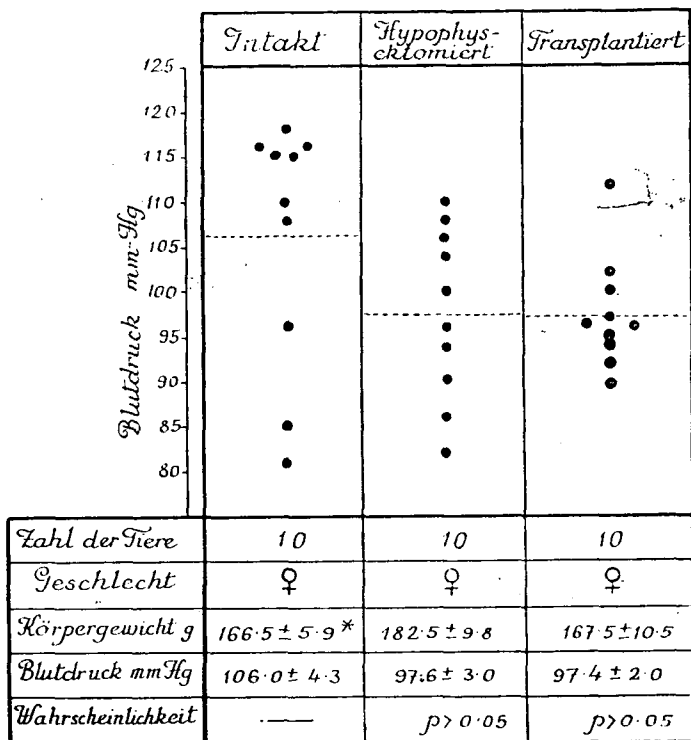
Diese Feststellungen berechtigen zu der Frage, ob die Hypotension als auslösender Faktor bei der Hervorrufung der nach vorangegangener Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese in Frage kommt, und zwar um so mehr, als von zahlreichen Autoren (98—104, 153, 155, 844, 904, 1055, 1465) beobachtet wurde, dass nach der Hypophysektomie der Blutdruck erniedrigt ist. Es schien daher lohnend, den arteriellen Blutdruck von seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. von über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten zu untersuchen. Die Bestimmungen erfolgten in Aethernarkose auf blutlosem Wege am Schwanz der Ratten mit Hilfe eines Manometers. Die Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 31, die feststellen lässt, dass die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten gemessenen durchschnittlichen Blutdruckwerte etwas niedriger liegen als bei den intakten Kontrollen, doch ist der Unterschied zwischen intakten und operierten Gruppen biometrisch nicht signifikant. Jedenfalls ist festzustellen, dass bei der Mehrzahl der hypophysektomierten, sowie der über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten der Blutdruck — verglichen mit den normalen Werten — etwas niedriger ist. Da wir aber bei einigen operierten Ratten bzw. bei einigen intakten Tieren ziemlich niedrige Blutdruckwerte erhielten, können aus den Unterschieden der Mittelwerte keine Schlussfolgerungen abgeleitet werden. (Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass durch Erhöhung der Zahl der Versuchstiere auch mathematisch nachweisbare, signifikante Unterschiede zwischen intakten und operierten Gruppen zu erhalten wären.)

Die obigen Befunde machen es unwahrscheinlich, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese die Hypotension der entscheidende Faktor sei. Bekräftigt wird diese Vermutung durch zwei experimentelle Beobachtun-

gen. Die eine ist, dass die Antidiurese auch bei jenen hypophysektomierten Ratten auftrat, deren Blutdruck sich als normal erwies und die andere, dass durch Verabreichung des blutdruckerhöhenden Adrenalins der Wasserhaushalt der seit mehreren Wochen hypophysektomierten bzw. über eine transplantierte Adenohypo-

Abbildung 31.

Blutdruckwerte intakter, hypophysektomierter
und Adenohypophysen-transplantiertter Ratten



* Mittelfehler

physe verfügbaren Ratten nicht normalisierbar ist: die Tiere retinieren unter solchen Verhältnissen auf orale Leitungswasserbelastung auch trotz der Blutdruckerhöhung weiterhin Wasser. Hier sei bemerkt, dass dieser Versuch entscheidende Schlüsse nicht zulässt, weil das Adrenalin infolge seiner auf die Nierengefäße ausgeübten direkten Wirkung (131, 1285) die renalen hämodynamischen Verhältnisse auch unmittelbar beeinflussen kann. Laut Literaturangaben (98, 99, 104, 153, 155, 844, 1055, 1465) und eigenen Untersuchungen ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass in der Hervorrufung der nach der oralen Wasserbelastung bei hypophysektomierten Ratten beobachteten Wasserretention neben anderen Einflüssen auch die Blutdrucksenkung eventuell als begünstigender Faktor eine Rolle spielt.

7. Minutenvolumen, kreisende Blutmenge und Plasmavolumen

Mehrere Angaben (87, 104, 143, 144, 383, 527, 1424, 1425) sprechen dafür, dass Minutenvolumen, kreisende Blutmenge und Plasmavolumen nach Entfernung der Hypophyse verringert sind. Diese Feststellung bezieht sich ausser auf Ratten auch auf andere Tierarten und sogar auch auf den Menschen. Beim Studium dieser Frage sind die verschiedenen Autoren zu annähernd übereinstimmenden Ergebnissen gelangt. Wir haben diese Parameter nicht analysiert und eigene Untersuchungen in dieser Richtung stehen uns nicht zur Verfügung, so dass wir lediglich auf Grund der Literaturangaben Stellung nehmen können.

Es ist kaum zu bezweifeln, dass die Verringerung des Minutenvolumens, der kreisenden Blutmenge und des Plasmavolumens in der renalen Hämodynamik Veränderungen hervorrufen kann, die eine verminderte glomeruläre Filtration bewirken. So können also diese Mechanismen — neben anderen Faktoren — offenbar auch in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie zu beobachtenden Antidiurese mitwirken. Wie wahrscheinlich aber dieser Standpunkt auch anmuten mag, dürfte unserer Ansicht nach das Problem heute noch nicht als endgültig entschieden zu betrachten sein. Es fehlen nämlich die unmittelbaren Beweise (hebt die Normalisierung des Minutenvolumens, der zirkulierenden Blutmenge bzw. des Plasmavolumens die nach der Hypophysektomie beobachtete Wasserretention auf?), und so bleibt unseres Erachtens die Frage auch weiter offen, ob die erwähnten hämodynamischen Veränderungen wirklich die ausschliesslichen Ursachen für die im Anschluss an die Hypophysektomie in Erscheinung tretende Antidiurese, oder aber nur Teilerscheinungen jener Abweichungen sind, die nach der Entfernung der Hypophyse eintreten. Sollte sich die letztere Vermutung bewahrheiten, so wäre eigentlich davon die Rede, dass die beim Fehlen der Hypophyse zur Geltung gelangenden Faktoren einerseits hämodynamische Veränderungen und andererseits — von diesen hämodynamischen Abweichungen völlig oder wenigstens teilweise unabhängig — eine Antidiurese hervorrufen. Demnach wäre es vorstellbar, dass diese beiden Geschehnisse nicht durch analoge Mechanismen bewirkt werden und zwischen ihnen in strengem Sinne genommen kausale Zusammenhänge im wesentlichen auch gar nicht bestehen. Eine Entscheidung des Problems ist natürlich nur von weiteren Untersuchungen zu erwarten.

Wie dem auch sei, soviel steht fest, dass es wichtig wäre, jenen Mechanismus kennen zu lernen, welcher die nach der Hypophysektomie zustandekommenden hämodynamischen Veränderungen hervorruft. Eine Besprechung dieses Forschungsgebietes versuchen wir schon allein aus dem Grunde nicht, weil wir uns nur mit der Bekanntgabe unsicherer Hypothesen begnügen müssten. Es sei nur die Auffassung von BEZNÁK (105) erwähnt; BEZNÁK nimmt an, dass im Falle einer Entfernung der Hypophyse der O_2 -Bedarf der Gewebe wegen der auf das Fehlen der Hypophysenhormone zurückzuführenden „generalisierten endokrinen Hypofunktion“ herabgesetzt ist. Hieran passt sich der Organismus an, indem er den Kreislauf auf ein „niedriges Niveau“ umstellt. Nach dieser Hypothese wäre die Verminderung des Sauerstoffbedarfes das primäre Geschehen, das dann zur Verschlechterung des Kreislaufes führt. Die so zur Entwicklung gelangenden hämodynamischen Veränderungen ermöglichen in der Tat, dass die Gewebe nicht übermässig viel Sauerstoff erhalten, bewirken aber gleichzeitig auch Antidiurese. Die Theorie BEZNÁKS unterscheidet sich von den im 5. Kapitel erörterten Standpunkten im wesentlichen darin, dass auf Grund seiner Vorstellungen die Antidiurese verursachende Wirkung des Hypometabolismus besser konkretisierbar ist. Der allgemeine Hypometabolismus bringt nämlich demnach die Antidiurese nicht durch seine auf die

Nieren gerichtete direkte Wirkung, sondern unter Zwischenschaltung der in der Zirkulation eintretenden Veränderungen zustande. Im Sinne der Auffassung von BEZNÁK sind die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden hämodynamischen Veränderungen im wesentlichen nicht eine primäre Folge des Fehlens des Hypophysenhormons, sondern des herabgesetzten Sauerstoffbedarfes. Somit sind die Kreislaufabweichungen als Kompensationsmechanismus zu betrachten, und diese zweckmässige Adaptation verursacht gleichzeitig auch Antidiurese. Nachdem aber ein strenger Zusammenhang zwischen Sauerstoff-Konsumption und Antidiurese nicht nachweisbar ist, mutet es doch wahrscheinlicher an, dass die seitens der Zirkulation nach der Hypophysektomie beobachteten Abweichungen eher mit anderen Mechanismen zu erklären sind. Zur Entscheidung des Problems sind jedenfalls neuere Untersuchungen erforderlich. Eine entschiedene Stellungnahme ist auch dadurch erschwert, dass eigentlich die zeitliche Folge der Veränderungen bzw. die zwischen ihnen zu vermutenden ätiologischen Zusammenhänge ermittelt werden müssten, doch liegen hier parallel gleichzeitig mehrere Veränderungen nebeneinander vor.

8. Glomeruläre Filtration

In den vorigen Kapiteln haben wir eigentlich diejenigen Faktoren erörtert, die Veränderungen in der renalen Hämodynamik hervorzurufen imstande sind. Und nachdem die Analyse der besprochenen Mechanismen bei den hypophysektomierten Ratten eine pathologische Veränderung mehrerer Faktoren annehmen liess, schien es erforderlich, auch glomeruläre Filtration der hypophysektomierten Tiere zu untersuchen. Die Betonung der Wichtigkeit der Untersuchung dieser Frage dürfte sich erübrigen, da ja allgemein bekannt ist, dass die im renalen Kreislauf eingetretenen Verschiebungen auf die Urinentleerung von entscheidendem Einfluss sind.

Die glomeruläre Filtration der intakten, vor mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten haben wir mit der Methode von LOTSPEICH (892) (im wesentlichen handelt es sich um eine exogene Kreatinin-Clearance) bestimmt; die Ergebnisse veranschaulicht Tabelle 29. Wie ersichtlich, ist die exogene Kreatinin-Clearance der seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. transplantierte Adenohypophysen besitzenden Tiere gegenüber den Werten der intakten Kontrollen signifikant niedriger. An der Tabelle ist auch die während der Beobachtungszeit entleerte Urinmenge angegeben. Die Daten zeigen in Übereinstimmung mit unseren früheren Ergebnissen (in den vorangehenden Versuchen hatten wir die binnen 8 Stunden entleerte Urinmenge als „Summations-Urinentleerung“ bestimmt), dass bei den operierten Tieren nicht nur die exogene Kreatinin-Clearance, sondern auch die Minutendiurese beträchtlich herabgesetzt ist.

Diese Ergebnisse beweisen also überzeugend, dass die glomeruläre Filtration mehrere Wochen nach der Hypophysektomie bzw. nach der Adenohypophysentransplantation (zu früheren Zeitpunkten haben wir sie nicht untersucht) eine geringgradigere ist als bei den intakten Kontrollen. Die Herabsetzung der glomerulären Filtration nach vorangegangener Hypophysektomie haben auch andere Autoren (142, 183, 253, 358, 646, 904, 967, 1078, 1341, 1404, 1422, 1423) beobachtet. Dieser Mechanismus könnte eigentlich die Antidiurese hypophysektomierter Ratten zur Gänze erklären, den offensichtlich wird — gleich welcher pathologische Prozess (Verminderung der kreisenden Blutmenge, Hypoproteinämie, Hypotension usw. oder die Gesamtheit derselben) die in der renalen Hämodynamik eintretenden Abweichungen auch verursacht — in-

TABELLE 29

Exogene Kreatinin-Clearance bei intakten, hypophysektomierten und adenohipophysen-transplantierten Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Exogene Kreatinin-Clearance ml/100cm ² /min.	Urinmenge ml/100cm ² /min.
I.	Intakt	10	167,0±9,8*	0,674±0,075	0,029±0,003
II.	Hypophysektomiert	7	140,0±12,7	0,226±0,057	0,008±0,003
III.	Transplantiert	10	138,0±4,2	0,199±0,027	0,007±0,002
* Mittelfehler			Wahrscheinlichkeit:	I/II.	P<0,001
				I/III.	P<0,001
				II/III.	P>0,05

folge der herabgesetzten glomerulären Filtration im Anschluss an orale Leitungswasserbelastung Wasserretention resultieren.

So einfach die Frage in dieser Form auch erscheinen mag, müssen wir doch zu der Konklusion kommen, dass der Pathomechanismus der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese noch nicht endgültig geklärt ist. Eine vorsichtige Stellungnahme ist besonders deshalb geraten, weil einerseits die Literatur mehrere zu verschiedenen Feststellungen führende Untersuchungen enthält und andererseits, weil die Bewertbarkeit der Clearance-Methoden oft unsicher ist. Was die Literaturangaben betrifft, gibt es Autoren (670), die fanden, dass die glomeruläre Filtration bei herabgesetzter Hypophysenfunktion nicht wesentlich verändert ist. Diese Beobachtungen wurden allerdings bei an Hypopituitarismus leidenden Menschen gemacht und am klinischen Krankengut ist — ohne Sektion — das völlige Fehlen der Hypophyse kaum zu beweisen (es können nämlich geringe Mengen funktionstüchtigen Hypophysengewebes vorhanden sein), doch sind diese Untersuchungen keineswegs ausser acht zu lassen.

Das grössere Problem stellt eher die Bewertbarkeit der Clearancemethode dar. In den letzten Jahren ist dieses bei der Untersuchung des Funktionsvermögens der Niere, sowie zur Entscheidung zahlreicher theoretischer Fragen so ausgiebig benutzte Verfahren stark kritisiert worden und hat einen heftigen Disput bzgl. dieser Frage entfacht (74, 75, 77—79, 320, 322, 326—329, 466, 1067, 1231, 1232, 1315). Die Argumente für und gegen die Brauchbarkeit der Clearance-Bestimmungen sollen hier nicht erörtert werden, es sei nur bemerkt, dass im Falle von Oligurie, d. h. bei niedriger Minutendiurese, die Bewertbarkeit der auf Grund der Kreatinin-Clearanceuntersuchung nachgewiesenen Verminderung der glomerulären Filtration tatsächlich fragwürdig ist. Erwähnt seien noch die Untersuchungen von FINGL (427). Dieser Autor fand, dass bei Ratten im Falle eines höheren Kreatiningehaltes im Blute die Epithelzellen der Nieren-

tubuli Kreatinin sezernieren. Da wir unter Benutzung einer exogenen Kreatinin-Clearancemethode in unseren Untersuchungen diese Bestimmungen bei einem hohen Blut-Kreatininspiegel vornahmen, ist eine Stellungnahme auf Grund unserer eigenen Versuche sehr schwer.

Es würde empfindlicherer und zuverlässigerer Methoden bedürfen, um hinsichtlich der in den Nieren zustande kommenden hämodynamischen Veränderungen endgültige und definitive Schlussfolgerungen vornehmen zu können. Am zweckmässigsten wäre es vielleicht, Versuche mit radioaktivem Rubidium anzustellen (1389), welches Isotop nämlich hinsichtlich der Messung der durch die Nieren strömenden Blutmenge auch bei niedriger Minutendiurese verwertbare Resultate liefert (1389). In Ermangelung solcher Versuche aber kann nicht als sicher bewiesen gelten, dass in der Entwicklung der auf die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese wirklich die Verminderung der glomerulären Filtration der bedeutendste und entscheidende Faktor ist. Auch die bezüglich der Xyloseentleerung und die im vorhergehenden schon besprochene Versuchreihe berechtigen nicht zu einer hundertprozentigen Stellungnahme. In diesem Versuch sahen wir nämlich, dass bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren die mit den Urin ausgeschiedene Xylosemenge — gegenüber der bei den intakten Kontrollen — bedeutend verringert ist. Diese gut reproduzierbaren Ergebnisse sprechen nicht nur deshalb für eine Herabsetzung der glomerulären Filtration, weil im Schrifttum (1466) die Xylose als brauchbare Clearance-Substanz betrachtet wird, sondern auch weil wir nachweisen konnten, dass das Ausmass der Xyloseentleerung von der Urinmenge nicht nennenswert beeinflusst wird. Durch Dursten dehydrierte Tiere entleeren nämlich auch trotz der erheblich verminderten Minutendiurese die als normal anzuspreekende Xylosemenge (bei der im Anschluss an Chloruritverabreichung, sowie nach dem infolge von Stielläsionen zur Entwicklung gelangenden Diabetes insipidus zu beobachtenden Polyurie ist der Xylosegehalt des Urins nicht erhöht).

Aber auch, wenn die Bedeutung der herabgesetzten glomerulären Filtration in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie auftretenden Antidiurese einwandfrei erwiesen würde, bliebe es fraglich, ob dieser Mechanismus allein die Wasserretention bewirkt oder aber auch mit der Rolle anderweitiger Faktoren gerechnet werden muss. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass die Wasserretention der hypophysektomierten Tiere bei oraler Wasserbelastung ausser den renalen hämodynamischen Veränderungen auch durch andere Faktoren begünstigt werden kann.

9. Aldosteron

Es ist bekannt, dass bei intakten Tieren die Exkretion des Wassers seitens der Nieren ausser den renalen hämodynamischen Verhältnissen auch andere Mechanismen — in erster Linie die auf die Tubulusepithelzellen einwirkenden humoralen Faktoren — beeinflussen können. Es liegt auf der Hand, dass diese Faktoren auch bei den hypophysektomierten Tieren zur Geltung kommen können und so möglicherweise auch in der Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie erscheinenden Antidiurese eine Rolle spielen. Wir müssen uns daher im weiteren auch mit der Erörterung dieser Einwirkungen befassen.

Die Literatur hält zahlreiche Faktoren in Evidenz, welche Abweichungen in der Urinmenge auslösen, darunter Serotonin (391, 392), Heparin (916, 1215), ein aus der Leber hergestellter diuretischer Faktor (983), Renin (259—261, 1173, 1429), Histamin

(129, 664, 1285), Katecholamine, Ferritin usw. (1285). Von einer eingehenden Besprechung dieser, von physiologischen und pathologischen Gesichtspunkten gleichermaßen wichtigen Stoffe soll hier abgesehen und nur bemerkt werden, dass ein Teil von ihnen auf das renale Gefäßsystem einwirkt und die Urinentleerung durch Veränderung der renalen hämodynamischen Verhältnisse beeinflusst, während der andere Teil den Wasserstoffwechsel durch Mobilisation bzw. Hemmung des Adiuretins oder anderer Hormone modifizieren kann. (Darüber hinaus sind natürlich auch noch zahlreiche andere Mechanismen vorstellbar, z. B. osmotische Diurese hervorrufende Agenzien usw.).

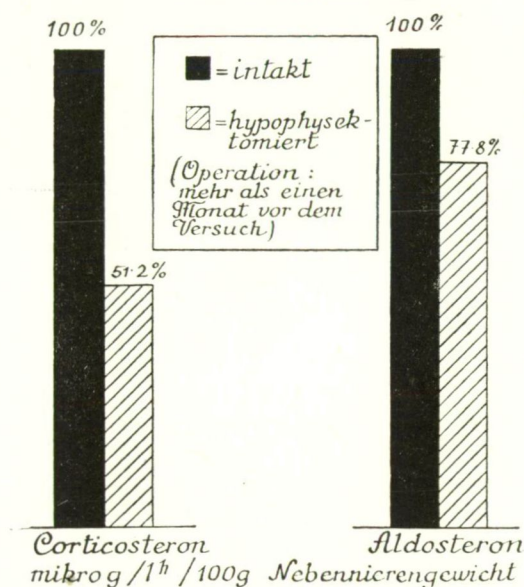
In Verbindung mit der nach vorangegangener Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese ist eigentlich vor allem die Rolle zweier Stoffe, des Aldosterons und des antidiuretischen Hormons zu erörtern. (Natürlich ist es auch nicht ausgeschlossen, dass in der Auslösung der bei hypophysektomierten Tieren nach oraler Wasserbelastung zu beobachtenden Wasserretention ausser diesen beiden Hormonen auch andere — vielleicht nicht einmal hormonale — humorale Faktoren mit am Werke sein können. Da wir aber im Laufe unserer Untersuchungen andere Stoffe nicht untersucht haben, bzw. die eventuelle Bedeutung derselben in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie eingetretenen Antidiurese unseres Wissens von anderen Forschern nicht gewürdigt worden ist, können wir uns zu dieser Frage nicht definitiv äussern.)

Was die eventuelle Rolle des Aldosterons anbelangt, ist bekannt, dass die Wirkung dieses Nebennierenrindensteroids in erster Linie auf den Elektrolytmechanismus gerichtet ist (37, 350, 495, 553, 555, 637, 877, 878): es steigert die Ausscheidung des Kaliums mit dem Urin und verursacht Natriumretention. Da manchen Angaben zufolge dieses Hormon auch nach der Hypophysektomie weiter produziert wird (292, 418, 879, 898, 1013, 1117, 1272), wäre daran zu denken, dass bei relativem Übergewicht desselben möglicherweise auch eine Wasserretention zustande kommen kann. Vermehrung des Natriumgehaltes im Organismus geht nämlich in der Regel mit Wasserretention einher. Bekannt ist ferner, dass bei mit Ödemen einhergehenden Zuständen (kardiale Insuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom usw.) das Aldosteron im Urin quantitativ vermehrt ist (38—40, 355, 516, 522, 524, 569, 865, 897, 901, 907, 1176, 1269, 1372, 1450—1455). In der Entstehung der Ödeme sprechen mehrere Autoren der sekundären Hyperaldosteronismus grosse Bedeutung zu (38, 39, 516, 522, 897, 1373, 1455).

Heute steht wohl schon ausser Zweifel, dass die Aldosteronerzeugung nach der Entfernung der Hypophyse tatsächlich nicht aufhört (292, 418, 879, 898, 1013, 1117, 1272). Auch wir haben diese Frage an überlebenden Nebennierenschnitten untersucht und gefunden, dass — wie an Abb. 32. ersichtlich — die Nebennieren der hypophysektomierten Ratten weniger Aldosteron produzieren als die der normalen Tiere. Die Aldosteronproduktion erfährt aber eine weit geringere Verminderung als die Corticosteronsezernierung, dennoch können wir uns entschieden dahin äussern, dass das relative Übergewicht des Hormons in der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese keine Rolle spielt. Die Untersuchungen von RENZI und Mitarbeitern (1132, 1133), sowie von GAUNT und Mitarbeitern (495) liefern nämlich den überzeugenden Beweis, dass das Aldosteron bei oral wasserbelasteten Ratten eine Wasserretention nicht verursacht, ja die renale Ausscheidung des Wassers sogar steigert. Wir haben Untersuchungen in dieser Richtung nur mit Desoxycorticosteronazetat-Verabreichung angestellt, dabei zeigte sich, dass — hiervon wird später noch die Rede sein — Desoxycorticosteronazetat die diuretische Reaktion der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren normalisieren kann.

Dieser Versuch dürfte unseres Erachtens mit hinreichender Beweiskraft vor Augen führen, dass die nach vorangeganener Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht durch das relative Übergewicht des Aldosterons bedingt ist.

Abbildung 32
Corticosteroidogenese in den Neben-
nieren intakter, bzw. hypophysektomierter
Ratten in vitro



10. Antidiuretisches Hormon

In den letzten Jahren ist immer mehr die Auffassung in den Vordergrund getreten (333, 872, 873, 1280), dass in der Hervorrufung der nach Entfernung der Hypophyse zustande kommenden Störung des Wasserhaushaltes dem antidiuretischen Hormon eine bedeutende Rolle zukommt. Diese Anschauung mutet vielleicht zuerst überraschend an, da ja bei der Hypophysektomie nicht nur der Vorder-, sondern auch der Hinterlappen entfernt wird und so eigentlich eher das Fehlen der Hinterlappenhormone in Frage käme. Dennoch ist von verschiedenen Autoren über Beobachtungen berichtet worden, die ein systematisches Studium der Rolle des antidiuretischen Hormons in der nach der Hypophysektomie beobachteten Antidiurese unbedingt nötig machen.

SATO (1198) und TRENDLENBURG (1370) teilten schon im Jahre 1928 mit, dass der antidiuretische Wirkstoff des Hypothalamus nach Entfernung der Hypophyse vermehrt sei. Diese wichtig erscheinende Frage geriet dann jahrelang in den Hintergrund, ist aber neuerdings — besonders seit den morphologischen Untersuchungen von STUTINSKY (1316), sowie BILLENSTIEN und LEVEQUE (112) — wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Diese Autoren haben den Hypothalamus und Hypophysenstiel

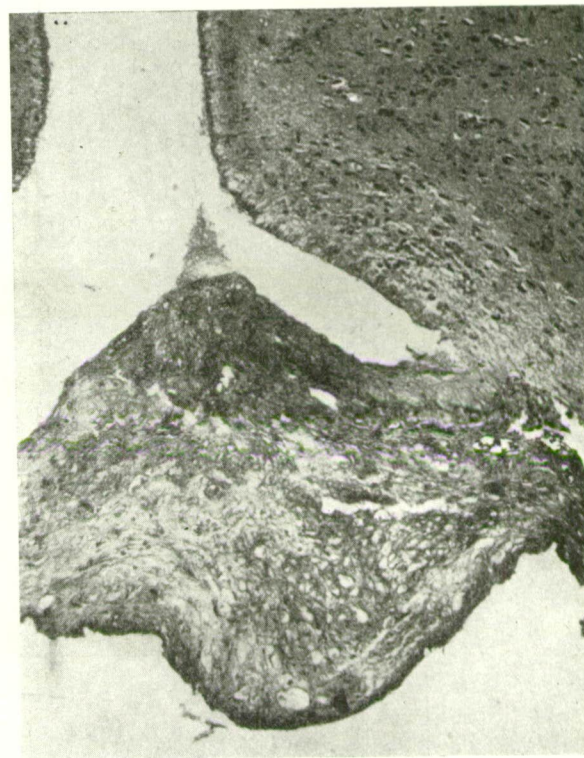
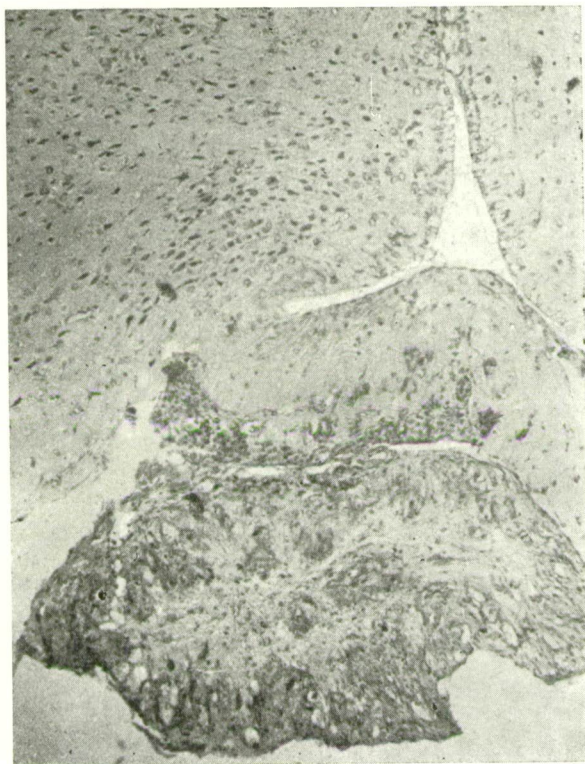


Abb. 33. und 34.: Seit mehr als einem Monat hypophysektomierte Ratte. Der proximale Stumpf des Stieles ist hypertrophisiert und ein neuer „Nervenlappen“ entstanden. Chromalaun-Hämatoxylinfärbung nach Gomori. 96 \times .

hypophysektomierter Ratten untersucht und gefunden, dass mehrere Wochen nach der Entfernung der Hypophyse der proximale Stumpf des Stieles vergrößert und verbreitert ist, d. h. hypertrophisiert und infolge der Regeneration der neuralen Elemente ein neues, hypophysenartiges Gebilde zur Entwicklung gelangt. In dem neu entstandenen

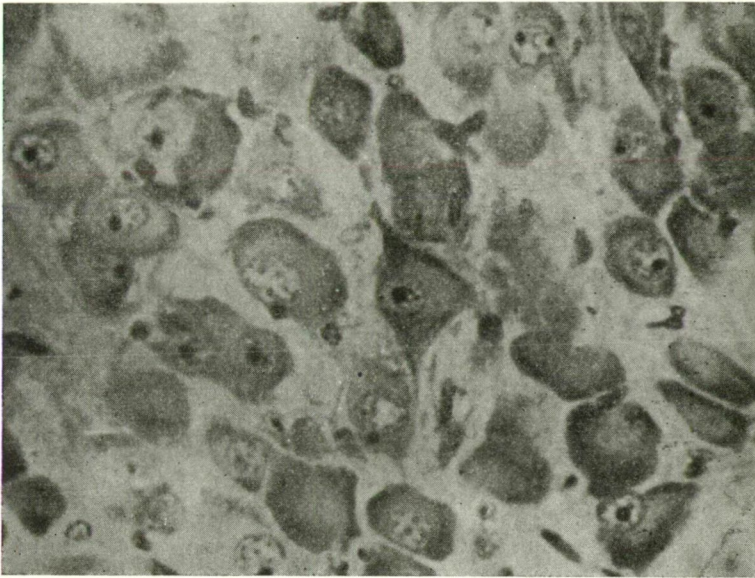


Abb. 35.: Kontrollratte. Nucleus supraopticus. Chromalaun-Hämatoxylinfärbung nach Gomori 540X.

„Nervenlappen“ erschienen auch histochemisch mit der neurosekretorischen Substanz übereinstimmende Kolloidkügelchen.

Die Beobachtungen von STUTINSKY (1316) sowie BILLENSTIEN und LEVEQUE (112) wurden bald auch von anderen Autoren bekräftigt (708, 998, 999). Diese Untersuchungen liessen mit Recht an die Möglichkeit denken, dass eine Restitution nicht nur in morphologischem, sondern auch in funktionellem Sinne erfolgen kann, d. h. parallel mit der Neuentwicklung des Nervenlappens auch die Produktion des antidiuretischen Hormons einsetzt. Diese Hypothese konnte alsbald auch experimentell bestätigt werden, denn LLOYD und Mitarbeiter (882, 883), sowie MIRSKY, und Mitarbeiter (994) wiesen nach, dass im Blute der hypophysektomierten Tiere mehrere Wochen nach der Operation das antidiuretische Hormon erneut erscheint. Nach diesen Untersuchungen kann somit als bewiesen gelten, dass die Produktion des antidiuretischen Hormons nach der Entfernung der Hypophyse nur vorübergehend aufhört. Da die Sekretion des Hormons bald wieder einsetzt, ist es tatsächlich vorstellbar, dass dieser hormonale Mechanismus in der Auslösung der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese als ätiologischer Faktor in Frage kommen kann.

In eigenen Untersuchungen haben wir zunächst die Versuche von STUTINSKY (1316), sowie BILLENSTIEN und LEVEQUE (112) wiederholt. In voller Übereinstimmung mit ihren Befunden konnten auch wir feststellen, dass — wie die Abbildungen 33 und

34 zeigen- der proximale Stumpf des infolge der Hypophysektomie geschädigten Hypophysenstieles sich verbreitert, verdickt, und ein neuer Nervenlappen gebildet wird. Dieser Prozess geht nicht allzu schnell vonstatten und nimmt erst mehrere Wochen nach der Operation ausgesprochene Form an. Erwähnt zu werden verdient, dass neben den im Stiel zu beobachtenden Abweichungen auch im Hypothalamus der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere Veränderungen festzustellen sind. Obwohl wir in dieser Versuchsreihe quantitative histologische Methoden nicht angewandt haben, hatten wir doch den Eindruck, dass die grosszelligen Kerne des vorderen Hypothalamus — der Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, Portio magnocellularis — atrophisiert waren. Zellkerne und Nukleoli erschienen kleiner und auch die Zahl der Ganglienzellen war verringert. (Zu betonen ist, dass ohne Benutzung quantitativ-histologischer Methoden aus den auf qualitativen Eindrücken beruhenden Befunden weitere Schlussfolgerungen nicht zulässig sind, doch sei bemerkt, dass nach vorangegangener Hypophysektomie in den erwähnten Kernen des Hypothalamus auch andere Autoren auf Atrophie hindeutende Erscheinungen nachgewiesen haben (136, 235, 469, 588, 1061, 1115)). Die im Hypothalamus beobachteten Abweichungen sind in den Abbildungen 35—38 dargestellt.

Nach den morphologischen Untersuchungen schien es angebracht, an den hypophysektomierten Ratten auch weitere Versuche vorzunehmen, die eine Stellungnahme

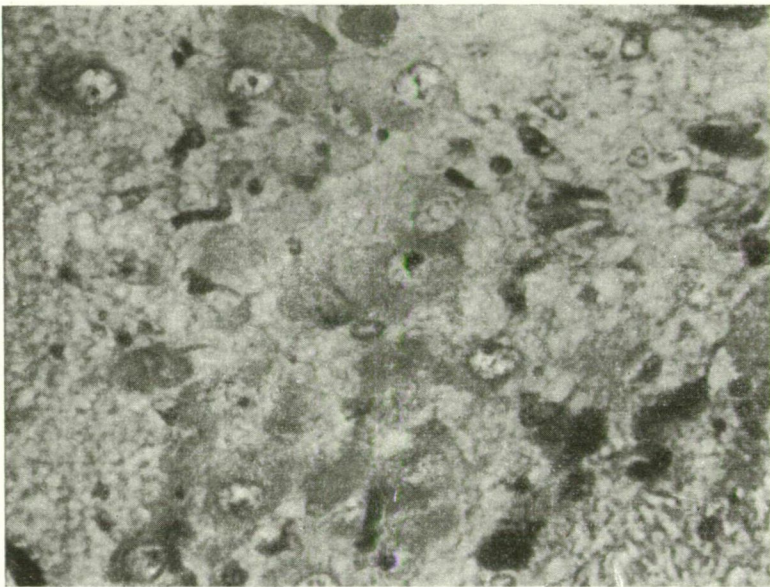


Abb. 36.: Seit mehreren Wochen hypophysektomierte Ratte. Atrophisierter Nucleus supraopticus. Chromalaun-Hämatoxylinfärbung nach Gomori. 540X.

auch zu der Frage ermöglichen, ob in der Hervorbringung der nach der Hypophysektomie auftretenden Antidiurese das antidiuretische Hormon tatsächlich eine Rolle spielt. Am einfachsten wäre es wohl erschienen, bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren solche Stimuli zur Anwendung zu bringen, die bei den nor-

malen Ratten eine ADH-Mobilisation auslösen. Die unter solchen Umständen zur Entwicklung gelangende Diuresehemmung würde dann beweisen, ob das Tier über eine mobilisierbare Reserve an antidiuretischem Hormon verfügt. Derartige Versuche können aber unserer Ansicht nach überzeugende Ergebnisse nicht zeitigen, da ja die hypophysektomierten Ratten im Falle oraler Wasserbelastung auch ohne jeglichen Stimulus Wasser retinieren; bei solchen Tieren ist eine diuretische Reaktion nicht auslösbar. Auf Grund dieser Überlegungen kommt die Durchführung derartiger Unter-

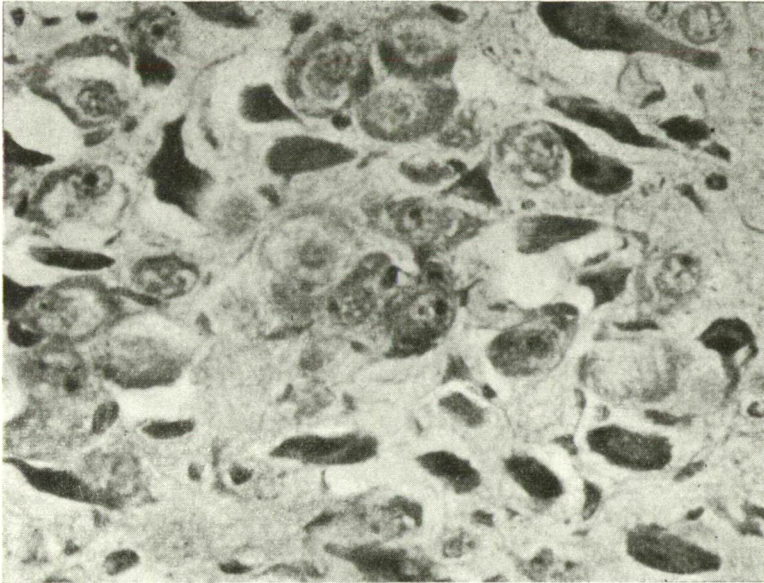


Abb. 37.: Kontrollratte. Nucleus paraventricularis (Portio magnocellularis). Chromalaun-Hämatoxylinfärbung nach Gomori. 540 \times .

suchungen nicht in Frage. Wir haben dessenungeachtet die Wirkung des Azetylcholins auf den Wasserhaushalt an den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren untersucht. Es ist bekannt, dass dieses Mittel ADH mobilisiert (3, 211, 746, 801, 807, 1076, 1077, 1080). Der Versuch war unserer Erwartung gemäss nicht verwertbar, weil die diuretische Reaktion auch bei den unbehandelten Ratten nicht zustande kam: bei oraler Wasserbelastung retinierten diese Tiere ebenso Wasser wie die azetylcholinbehandelten, hypophysektomierten Tiere. Das Ergebnis dieses Versuches haben wir bereits im ersten Teil bekanntgegeben.

Wir erwähnten, dass LLOYD und Mitarbeiter (882, 883), sowie MIRSKY und Mitarbeiter (994) im Blute ihrer seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere erneut das Auftreten des antidiuretischen Hormons beobachteten. Diesen Versuch zu wiederholen schien uns nicht zweckmässig, weil im Blute der Ratten ausser dem antidiuretischen Hormon auch noch andere antidiuretische Stoffe vorkommen können (392, 514, 619, 992) und so bei den Rezipienten über den Grad der eventuell zu beobachtenden Diuresehemmung entschiedene Schlüsse auf die Anwesenheit von antidiuretischem

Hormon nur mit Vorbehalt gezogen werden können. Lohnend und wichtig erschien uns dagegen die Untersuchung der antidiuretischen Aktivität des Hypothalamus der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere, einerseits um zu ermitteln, ob unter solchen Umständen im Zwischenhirn ein antidiuretischer Wirkstoff nachweisbar ist und andererseits, weil wir anlässlich der morphologischen Untersuchungen in den in Verbindung mit der Produktion der sogenannten Hinterlappenhormone zu bringenden Kerngruppen auf Atrophie hindeutender Erscheinungen beobachteten und in Er-

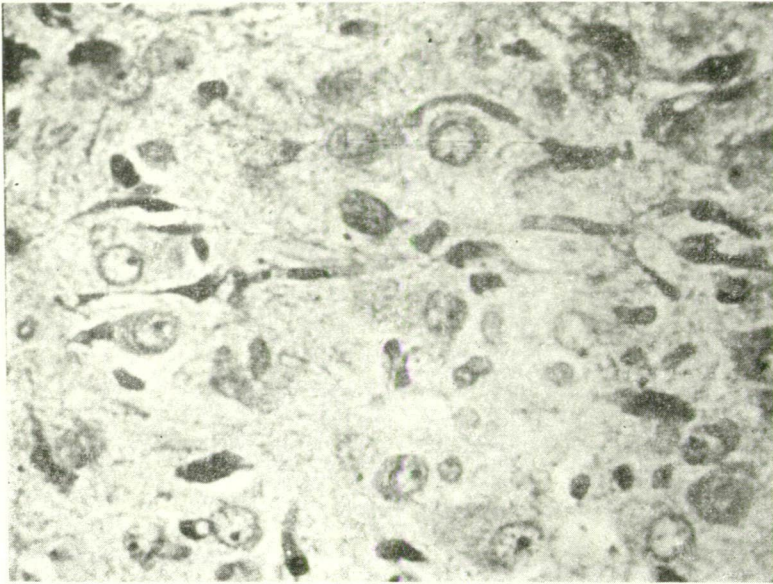
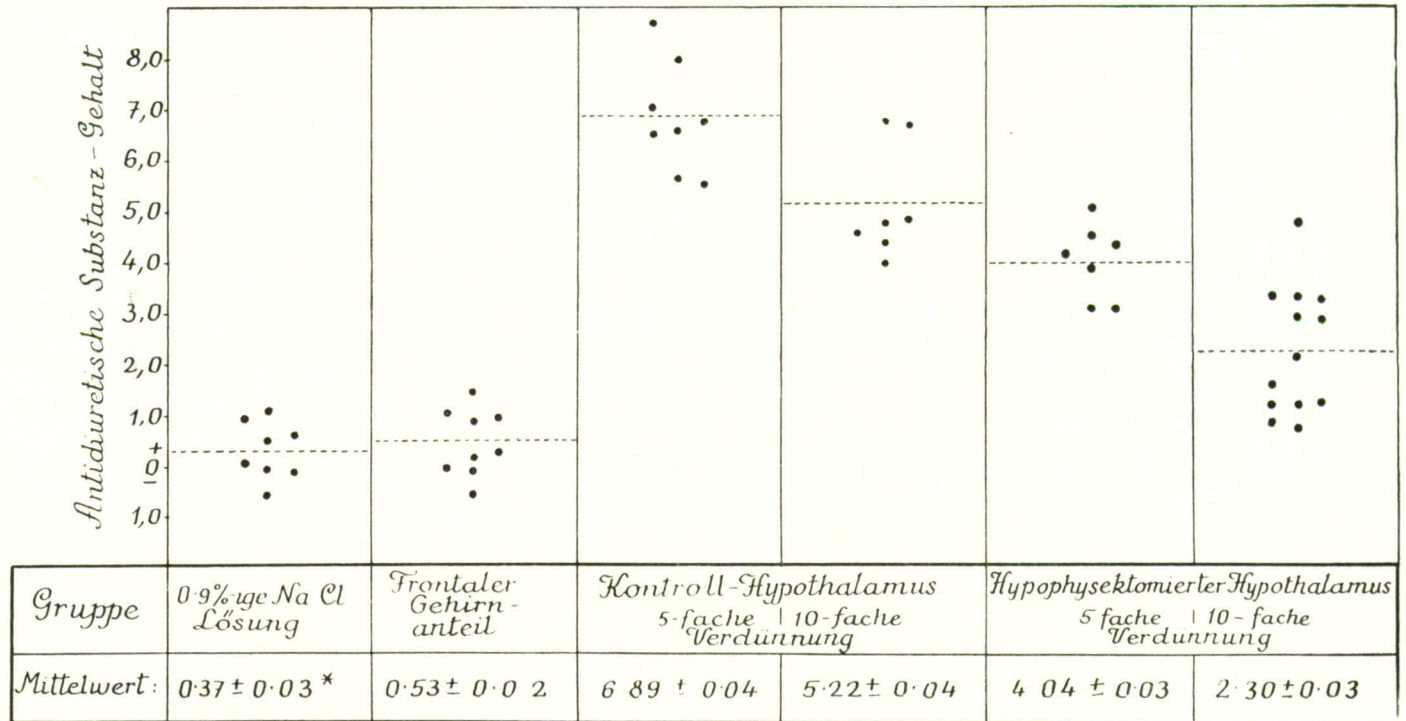


Abb. 38.: Seit mehreren Wochen hypophysektomierte Ratte. Geschrumpfter Nucleus paraventricularis (Portio magnocellularis). Chromalaun-Hämatoxylinfärbung nach Gomori. 540 \times .

fahrung zu bringen trachteten, welcherart Veränderungen die histologisch nachweisbare Schrumpfung in der Verteilung der antidiuretischen Substanz verursacht.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind an Abbildung 39 dargestellt. (Unsere zur biologischen Titrierung des antidiuretischen Wirkstoffes benutzte Methode soll hier nicht geschildert werden, wir verweisen diesbezüglich auf unsere früheren Mitteilungen (772, 806, 808). Bemerkt sei nur, dass als Rezipienten oral wasserbelastete, intakte Ratten dienten und die aus dem Zwischenhirn hergestellten Extrakte in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und intraperitoneal injiziert wurden.) Der Abbildung ist zu entnehmen, dass in den aus normalen Tieren stammenden Hypothalamus beträchtliche Mengen antidiuretischen Wirkstoffes enthalten sind. Die die Urinentleerung hemmende, aktive Substanz ist auch im Hypothalamus der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere nachweisbar, allerdings in deutlich geringerer Menge als bei den intakten Kontrollen. Über ähnliche Beobachtungen berichteten auch MELVILLE und HARE (978) bzw. DIAMOND (318). Erwähnt sei, dass wir im Hypothalamus der seit mehreren Wochen hypophysektomierten, sowie an Ratten mit transplantierte Adenohypophyse auch die Verteilung des Gomori-positiven Neurosekrets studiert haben. Auf Grund

Abbildung 39.
Antidiuretische Substanz-Gehalt des Hypothalamus bei intakten
und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten



* Mittelfehler

der morphologischen Untersuchungen gewannen wir den Eindruck, dass im Hypothalamus der operierten Tiere die Menge des Neurosekrets — im Gegensatz zu den intakten Kontrollen — etwas verringert war, was im Einklang mit unseren bei der biologischen Titrierung der antidiuretischen Substanz erhaltenen Ergebnissen steht. Da aber die Neurosekretionsgranula auch im Zwischenhirn der normalen Ratten oft nur in relativ geringer Menge nachweisbar sind, wollen wir aus den zwischen hypophysekтомierten und adenoхypophysentransplantierten Tieren gefundenen Abweichungen weitgehende Schlüsse nicht ableiten.

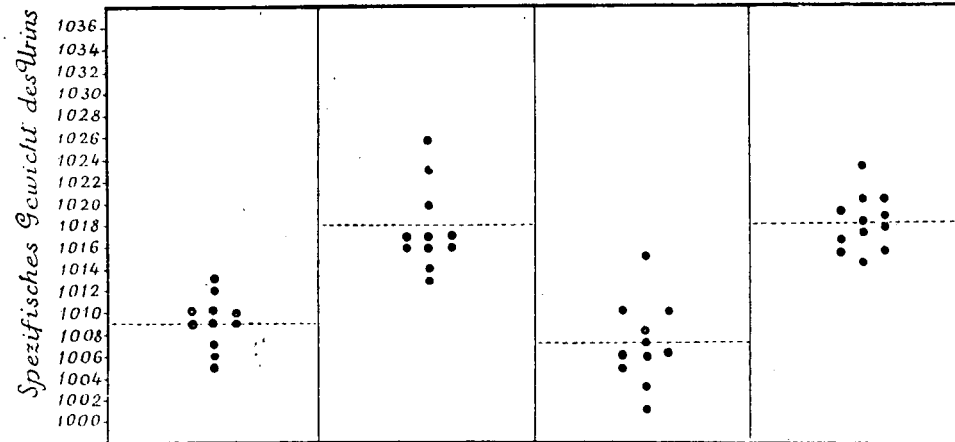
Diese Versuchsreihe beweist natürlich nicht, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysekтомie eintretenden Antidiurese das antidiuretische Hormon von Bedeutung ist; sie zeigt nur, dass der antidiuretische Wirkstoff selbst noch mehrere Wochen nach der Hypophysekтомie — wenn auch in etwas geringerer Menge als normalerweise — im Zwischenhirn vorhanden ist, und so ist es auf Grund dieses Versuches und der erwähnten Literaturangaben, sowie auf Grund unserer eigenen morphologischen Beobachtungen nicht ausgeschlossen, dass dieses Hormon nach seiner Freisetzung auch in die Blutbahn gelangt und bei den hypophysekтомierten Tieren Wasserretention verursacht.

Weitere Untersuchungen haben aber entschieden darauf hingewiesen, dass die ADH-Mobilisation, die nach den obigen Daten bei den seit mehreren Wochen hypophysekтомierten Tieren eintreten kann, in der Hervorrufung der bei den hypophysekтомierten Tieren beobachteten Wasserhaushaltsstörung keine wesentliche Rolle spielen kann. Unterstützt wird diese Vermutung in erster Linie durch unsere bei der Bestimmung des spezifischen Gewichtes des Urins gemachten Beobachtungen. Wenn nämlich die bei den hypophysekтомierten Tieren nach oraler Leitungswasserbelastung feststellbare Wasserretention durch das antidiuretische Hormon bedingt wäre, so müssten die Tiere wenig, aber konzentrierten Urin mit einem hohen spezifischen Gewicht entleeren, da ja bekanntlich auf die Wirkung des antidiuretischen Hormons Konzentrierung des Urins erfolgt (841, 1293, 1344, 1412, 1469). Abbildung 40 lässt jedoch erkennen, dass dies nicht der Fall ist. Die seit mehreren Wochen hypophysekтомierten Tiere entleeren in der Tat weniger Urin während der Beobachtungsperiode (5 Stunden), doch handelt es sich nicht um konzentrierten Urin, denn sein spezifisches Gewicht weicht nicht wesentlich von dem bei den intakten Kontrollen gefundenen ab. (Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes des Urins geschah nach der Methode von GAL und Mitarbeitern (498) mit Hilfe eines Piknometers. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir auch bei der Untersuchung des Elektrolytgehaltes im Urin. Diese Versuche wurden bereits im ersten Teil besprochen. Wir sahen nämlich, dass die Natrium-, Kalium- und Chlorkonzentration des Urins der seit mehreren Wochen hypophysekтомierten Ratten nicht erhöht, sondern im Gegenteil die entleerte Gesamt-Elektrolytmenge im Verhältnis zu den Kontrollwerten bedeutend herabgesetzt war.

Einen weiteren Beweis gegen die pathogenetische Rolle des antidiuretischen Hormons liefert unsere Beobachtung, dass die im Anschluss an die Hypophysekтомie auftretende Antidiurese sich bereits binnen weit kürzerer Zeit — etwa innerhalb einer Woche — entwickelt, das heisst zu einer Zeit, wenn im Hypophysenstiel eine nennenswerte Regeneration noch gar nicht stattgefunden hat. Ferner ist zu erwähnen, dass bei einem Teil der seit mehreren Wochen hypophysekтомierten Tiere eine wesentlichere Hypophysenstielhyperplasie nicht zur Entwicklung gelangt (die Regeneration ist also keine hundertprozentige), und dennoch ist bei solchen Ratten die nach oraler Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese eine sehr ausgesprochene. Schliesslich sei noch erwähnt, dass auch bei den über eine normale Menge antidiuretische Hormon-

Abbildung 40.

Spezifisches Gewicht des Urins bei mit Leitungswasser, bzw. 0,9%-iger NaCl-Lösung belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten



Gruppe	I n t a k t		Hypophysektomiert	
per os eingeführte Flüssigkeit	Leitungswasser	0,9 %-ige NaCl-Lösung	Leitungswasser	0,9 %-ige NaCl-Lösung
Nach der Operation verstrichene Zeit	—	—	mehr als 30 Tage	mehr als 30 Tage
Zahl der Tiere	11	11	11	12
Körpergewicht g	191,4 ± 2,7 *	190,9 ± 5,0	175,5 ± 2,7	180,4 ± 5,7
In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	4,4 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,8 ± 0,2

* Mittelfehler

reserve verfügenden intakten Ratten nach oraler Wasserbelastung eine typische diuretische Reaktion zu verzeichnen ist. Dies ist offensichtlich, weil unter solchen Umständen die Freisetzung des ADH wegen der Hydrämie gehemmt ist. Diese Hemmung kommt aber aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei den leitungswasserbelasteten, hypophysektomierten Tieren zur Entwicklung. Das Ausbleiben der diuretischen Reaktion bei den hypophysektomierten Tieren kann schon auf Grund dieser Überlegungen nicht mit einer Wirkung des antidiuretischen Hormons erklärt werden.

Die durchgeführten Untersuchungen, sowie die zitierten Literaturangaben zeigen also, dass die Produktion des antidiuretischen Hormons auch nach der Entfernung der Hypophyse erneut in Gang kommen kann. In der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie auftretenden Antidiurese aber kann das antidiuretische Hormon keine wichtige Rolle spielen.

11. Nieren-Atrophie

Bei der Erörterung des Pathomechanismus der nach der Hypophysektomie auf orale Wasserbelastung in Erscheinung tretenden Antidiurese haben wir in den vorangegangenen Abschnitten jene Faktoren beleuchtet, die infolge ihrer auf die renale Hämodynamik ausgeübten Wirkung Wasserretention verursachen können. Wir haben uns auch mit zwei humoralen hormonalen Faktoren, dem Aldosteron und dem antidiuretischen Hormon, befasst. Es war nämlich anzunehmen, dass das Übergewicht dieser beiden Hormone eventuell ebenfalls für die Antidiurese verantwortlich sein kann. Neben den angeführten indirekten Mechanismen ist es natürlich auch vorstellbar, dass die im Anschluss an die Entfernung der Hypophyse auftretende endokrine Funktionsstörung sich unmittelbar auf das Nierengewebe auswirkt, d. h. das Fehlen der Vorderlappenhormone ohne Zwischenschaltung jeder anderen Einwirkung über einen direkten renalen Angriffspunkt bei oraler Leitungswasserzufuhr die Oligurie zustande bringt.

Von den die Niere direkt beeinflussenden Faktoren muss als erster die Frage der Atrophie erörtert werden. Es ist nämlich bekannt (33, 154), dass die Nieren nach der Entfernung der Hypophyse atrophisieren. Bei hypophysektomierten Tieren kommt nach unilateraler Nephrektomie in der anderen, erhalten gebliebenen Niere eine kompensatorische Hypertrophie nicht zur Entwicklung (33—35, 156, 1443).

Nach den erwähnten Befunden ist bei den hypophysektomierten Tieren das Nierenparenchym bedeutend vermindert. Diese Abweichung — in intensiver Form — kann offenbar auch Antidiurese verursachen. Es ist nämlich kaum zu bezweifeln, dass zwischen der Nierenfunktion und der Menge des funktionstüchtigen Nierendewebes Zusammenhänge nachweisbar sind. Hiernach schien es angebracht, den Grad der nach der Hypophysektomie zur Entwicklung gelangten Nierenatrophie zu studieren bzw. Untersuchungen vorzunehmen, welche Schlussfolgerungen betreffs der näheren Natur der zwischen Nierengröße und Urinentleerung bestehenden Beziehungen erlauben.

Im Laufe unserer eigenen Untersuchungen haben wir zunächst das Nierengewicht der seit mehreren Wochen hypophysektomierten, bzw. über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere bestimmt. Die Ergebnisse des Versuches sind an Abbildung 41 zusammengefasst, die feststellen lässt, dass das auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Gewicht der Nieren dieser Tiere gegenüber dem der nicht operierten Kontrollen signifikant herabgesetzt ist. Diese Organgewichtsverminderung beschränkt sich aber nicht ausschliesslich auf die Nieren. Unsere Versuche zeigen nämlich, dass nach der Entfernung der Hypophyse eine allgemeine Organatrophie zustande kommt.

Abbildung 41.

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Gewicht der Nieren nach Hypophysektomie und Adenohypophysentransplantation

	Intakt	Hypophysektomiert	Transplantiert
mg			
1300			
1250	•		
1200			
1150			
1100	•		
1050			
1000	•		
950	•		
900	•		
850	•		
800	•		
750	•		
700		•	•
650		•	•
600		•	•
550		•	•
500		•	•
450			•
400			•
Zahl der Tiere	20	10	20
Geschlecht	♀	♀	♀
Körpergewicht g	$143.5 \pm 7.1^*$	124.5 ± 3.8	139.5 ± 4.8
Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht der Nieren in mg	868.1 ± 35.2	582.3 ± 22.6	572.0 ± 16.9
Wahrscheinlichkeit	—	$p < 0.001$	$p < 0.001$

* Mittelfehler

So ist, wie Tabelle 30 veranschaulicht, im Verhältnis zu den nicht operierten Kontrollen auch das auf 100 g Körpergewicht berechnete Gewicht des Herzens bzw. der Leber der hypophysektomierten und der über ein Adenohypophysentransplantat verfügenden Ratten signifikant verringert.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen finden im nächsten Kapitel Erörterung.

Unsere Untersuchungen beweisen also entschieden, dass nach der Hypophysektomie eine Nierenatrophie zur Entwicklung gelangt. Obwohl diese Abweichung auch

TABELLE 30

Auf 100 g Körpergewicht berechnetes Durchschnittsgewicht des Herzens und der Leber intakter, hypophysektomierter und adenohypophysentransplanterter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Herz g	Leber g
I.	Intakt	13	135,8±7,9*	0,478±0,038	4,639±0,641
II.	Hypophys-tomiert	10	158,0±7,2	0,376±0,025	3,388±0,206
III.	Transplantiert	20	145,3±4,5	0,390±0,012	3,585±0,112

* Mittelfehler		Wahrscheinlichkeit:	I/II.	P<0,001	P>0,01
			I/III.	P<0,001	P<0,001
			II/III.	P>0,05	P>0,05

mathematisch erwiesenermassen signifikant ist, fragt es sich doch, ob sie eine so hochgradige ist, dass mit ihr die auf die Hypophysektomie folgende Antidiurese zu erklären ist. Das auf 100 g Körpergewicht berechnete Nierengewicht ist bei den hypophysektomierten, und den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren mehrere Wochen nach der Operation nicht einmal auf die Hälfte gesunken. Dass eine so mässige Schrumpfung als ätiologischer Faktor für die Hervorrufung der Wasserretention in Frage komme, ist wenig wahrscheinlich. Sowohl beim Menschen, als auch bei Tieren, ist nach Entfernung der einen Niere die andere imstande, den normalen Zustand aufrecht zu erhalten (764), [allerdings bei kompensatorischer Hypertrophisierung (17, 28, 341, 403, 404, 605, 693, 1135, 1167, 1318, 1436)]. Auch die Literaturangaben sprechen eindeutig dafür (8, 764), dass zumindest $\frac{3}{4}$ des Nierenparenchyms zugrundegehen müssen, um in der Nierenfunktion messbare Schädigungen entstehen zu lassen. Nach den Untersuchungen von BRUNNER und Mitarbeitern (174, 175) ist bei Ratten selbst nach Entfernung von $\frac{5}{6}$ der Nierensubstanz noch eine diuretische Reaktion auslösbar. Somit scheint die Reservekapazität der Niere eine sehr beträchtliche zu sein. Hierfür sprechen auch unsere eigenen Befunde, nach denen — wie an

Tabelle 31. ersichtlich — seit einigen Tagen unilateral nephrektomierte Tiere (wenn eine bedeutendere kontralaterale Nierenhypertrophie noch nicht zur Entwicklung gelangt ist) auf orale Leitungswasserzufuhr mit einer in jeder Beziehung der normalen entsprechenden diuretischen Reaktion antworten.

TABELLE 31

Wirkung der unilateralen Nephrektomie auf die Urinentleerung intakter Ratten

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Durschnittliche Urinentleerung in % des im Körper verbliebenen Wassers			
			60'	90'	120'	180'
Kontrollen	20	196,0±9,1*	58,6±5,0	76,9±3,7	77,8±3,6	88,3±4,5
Unilateral nephrektomiert	20	244,8±9,3	48,3±4,3	69,0±5,8	84,7±4,9	92,0±6,2
* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:			P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Zeitpunkt der Entfernung der linken Niere: 1—2 Tage vor dem Versuch

Auf Grund unserer Versuche und der Literaturangaben kann angenommen werden, dass die nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretende Nierenatrophie in der Hervorrufung der nach der oralen Wasserbelastung zu beobachtenden Antidiurese keine Rolle spielt.

12. Histologische und histochemische Veränderungen in der Niere

Wenn die Niere innerhalb einer gewissen Zeit weniger Urin entleert als normalerweise, so kann das auf zwei Ursachen zurückgeführt werden: einerseits auf eine herabgesetzte glomeruläre Filtration und andererseits auf eine gesteigerte tubuläre Wasserreabsorption. Offenbar können diese beiden Mechanismen auch im Zustandekommen der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese eine Rolle spielen. Unsere Befunde bezüglich der in Verbindung mit der Änderung der glomerulären Filtration, bzw. die zu pathologischen Verschiebungen in der renalen Hämodynamik führenden Faktoren haben in den vorangegangenen Kapiteln eine ziemlich eingehende Erörterung gefunden, wenig war dagegen die Rede von der tubulären Funktion und so könnte man mit Recht fragen, ob in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie gesetzmässig in Erscheinung tretenden Wasserretention ausser der herabgesetzten glomerulären Filtration auch tubuläre Faktoren beteiligt sein können. Unsere Versuche haben gezeigt, dass einer der wichtigsten Regulatoren für das Ausmass der Wasserreabsorption, das antidiuretische Hormon — obwohl es bei den vor mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren erneut produziert wird —, für die Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht verantwort-

lich zu machen ist. Diese negative Ergebnis schliesst aber nicht aus, dass möglicherweise im Zustandekommen der Wasserretention auch die veränderte Aktivität der Nierentubuli eine Rolle spielen kann.

Die Analysierung der funktionellen Kapazität der Tubuli ist methodologisch keine leichte Aufgabe. Wir haben dieser Frage durch parallele Anwendung verschiedener histochemischer Verfahren näher zu kommen versucht. Die Durchführung dieser Untersuchungen erschien äusserst wesentlich, da mehrere Beobachtungen der letzten

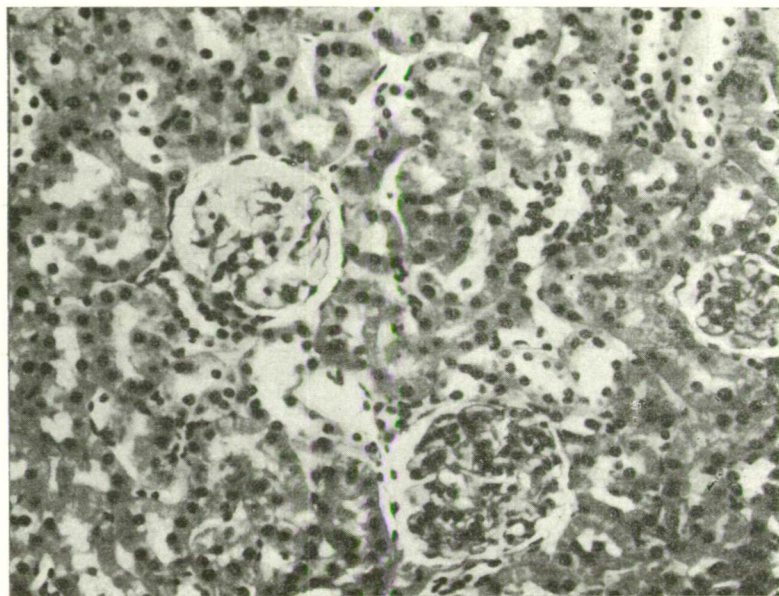


Abb. 42.: Kontrollratte. Niere. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 224 \times .

Jahre (145, 422, 512, 513, 720, 1022, 1350, 1351) darauf hindeuteten, dass die Enzymaktivität der Tubuliepithelzellen auch durch endokrine Faktoren beeinflusst werden kann. Es liegen auch zahlreiche Angaben vor (189, 1124), nach denen in den Nierentubuli der hypophysektomierten Tiere biochemische bzw. histochemische Veränderungen zu beobachten sind; verschiedenerseits wurde sogar festgestellt, dass auch ein beträchtlicher Teil der in der ärztlichen Praxis ausgedehnt angewandten Diuretika durch ihre Wirkung auf die Tubulusepithelzellen Polyurie verursachen (96, 107, 582, 1023–1025, 1086, 1220, 1396).

Bevor wir aber an die Besprechung unserer eigenen Befunde gehen, muss betont werden, dass bei solchen Untersuchungen die Bewertung der Abweichungen stets grösste Vorsicht erfordert: die histochemische Analyse ist nicht frei von Fehlerquellen. Die grösste Schwierigkeit bedeutet der Umstand, dass die Auswertung nicht auf quantitativen Bestimmungen, sondern auf qualitativen Schätzungen beruht. Hieraus ergibt sich, dass nur gut reproduzierbare und grössere unterschiedene akzeptiert werden, und feinere bzw. geringgradigere Veränderungen verborgen bleiben können. Bei Verwen-

dung hypophysektomierter Tiere ist auch die Tatsache nicht ausser acht zu lassen, dass ein ätiologischer Zusammenhang zwischen eventuell beobachteter gesteigerter oder herabgesetzter enzymatischer Aktivität mit der Antidiurese nicht kritiklos als erwiesen gelten kann. Nach der Hypophysektomie kommen nämlich im Organismus offenbar so vielseitige und tiefgreifende Veränderungen zustande, die auch im histochemischen Bilde der Tubuliepithelzellen pathologische Befunde zeitigen, ohne dass diese eventuell gut reproduzierbaren Abweichungen in der Entstehung der Antidiurese als ursächlicher

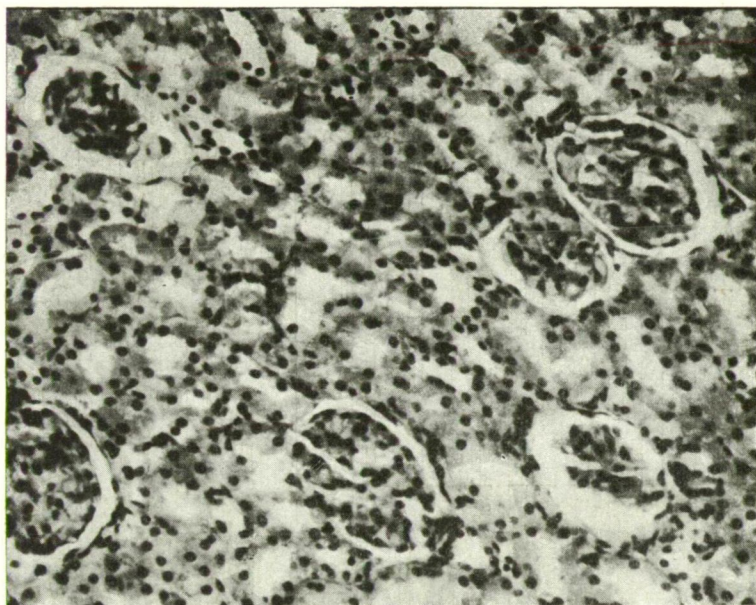


Abb. 43.: Seit über einem Monat hypophysektomierte Ratte. Niere. Hämatoxylin-Eosinfärbung. 224 \times .

Faktor fungieren; mit anderen Worten: die in der Verteilung der Enzyme eventuell zu beobachtenden Verschiebungen können auch unabhängig von der Antidiurese zustande kommen.

Unsere histochemischen Untersuchungen haben wir an intakten unbehandelten, an seit mehreren Wochen hypophysektomierten unbehandelten, an intakten cortisonbehandelten, sowie an seit mehreren Wochen hypophysektomierten, cortisonbehandelten Ratten angestellt. Die Wirkung des Cortisons zu untersuchen erschien uns wichtig, weil die Ergebnisse unserer später zu erörternden Versuche zeigten, dass Cortisonverabreichung die Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere aufhebt (das Cortison — Adreson, Organon — gelangte 4 Tage hindurch in Tagesdosen von 10 mg pro Ratte subkutan zur Anwendung). Die Tiere wurden zu Ende des Versuchs dekapitiert, sofort sezziert und ihre Nieren entfernt. Die histologische und histochemische Analyse geschah mit folgenden Methoden:

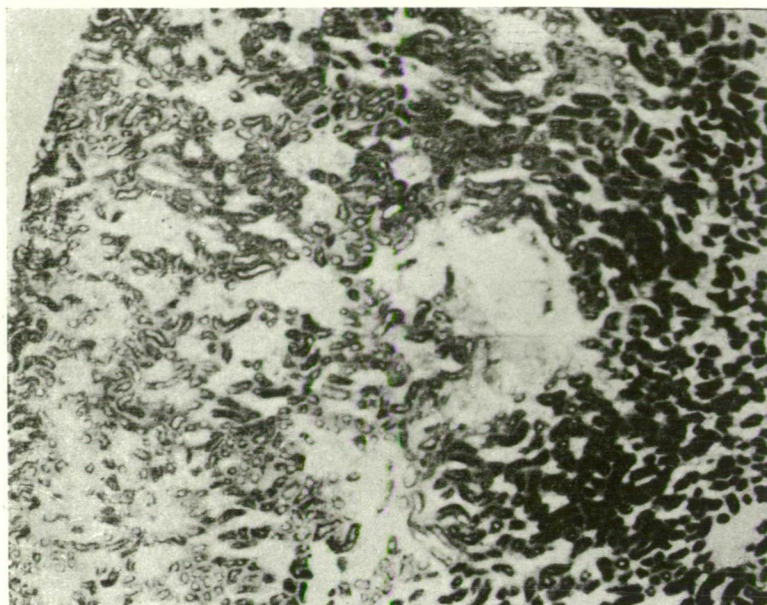


Abb. 44.: Kontrollratte, Niere. Alkalische Phosphatase-Aktivität. 35 \times .

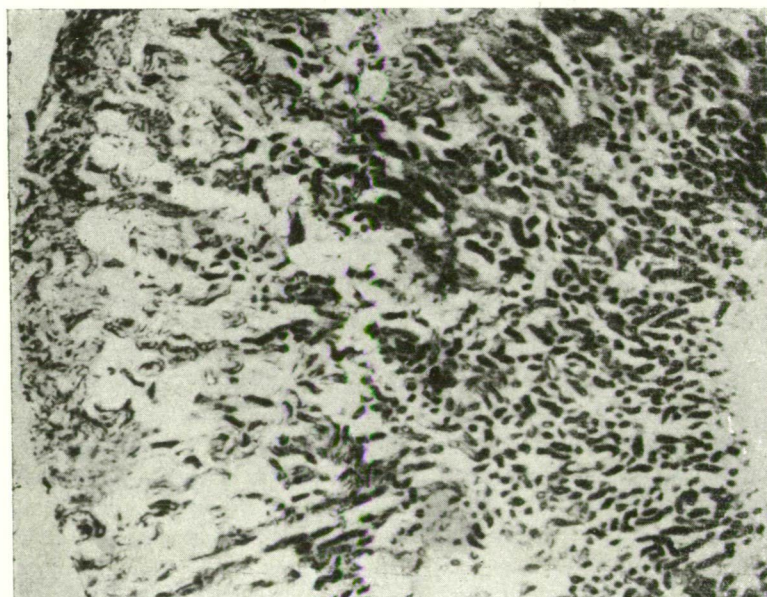


Abb. 45.: Seit über einen Monat hypophysektomierte Ratte. Niere. Alkalische Phosphatase-Aktivität. 35 \times .

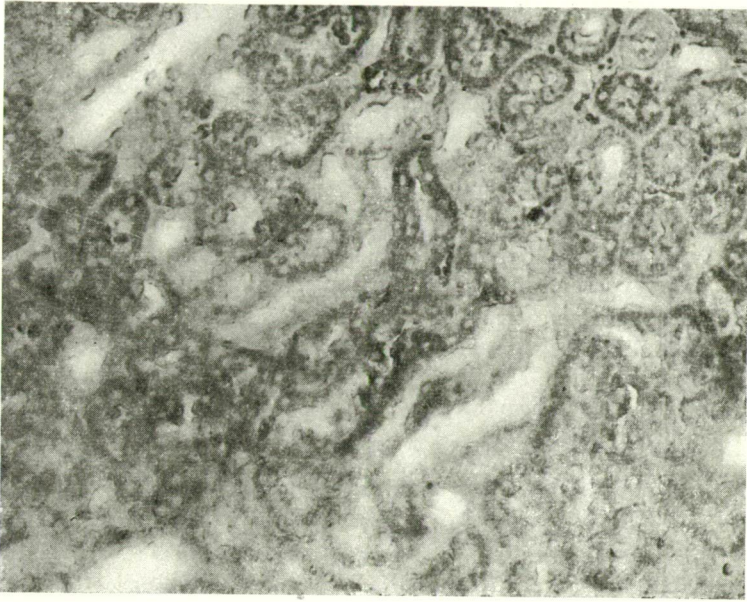


Abb. 46.: Kontrollratte. Niere. Alkalische Tetrazolium-Reaktion. 224 \times .

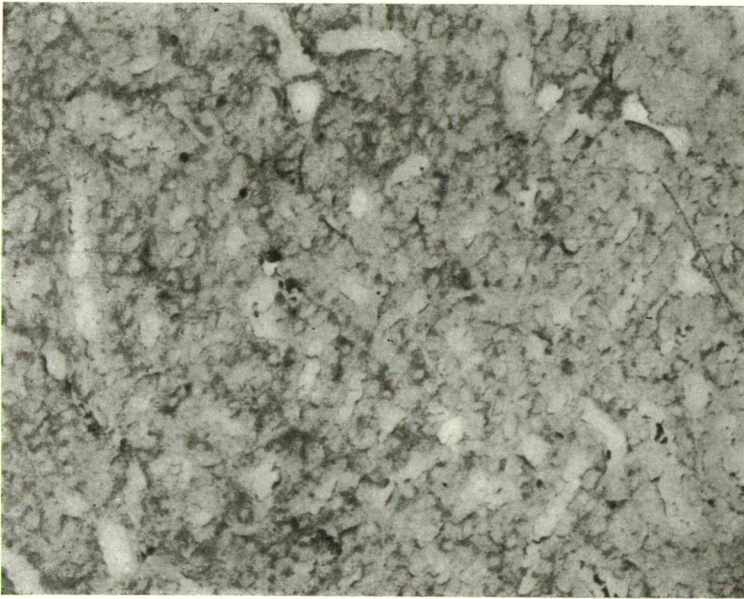


Abb. 47.: Seit über einen Monat hypophysektomierte Ratte. Niere. Alkalische Tetrazolium-Reaktion. 224 \times .

1. Hämatoxylin-Eosinfärbung (an in 8%igem neutralen Formalin und Carnoy'scher Lösung fixiertem, paraffineingebettetem Material).
2. Perjodsäure-Schiff-Reaktion (Carnoy-Fixierung, Paraffineinbettung).
3. Methylgrün-Pyroninfärbung nach KURNICK (820), (Carnoy-Fixierung, Paraffineinbettung).
4. Alcianblau-Methode zum Nachweise der sauren Mukopolysaccharide (1063), (Carnoy-Fixierung, Paraffineinbettung).
5. Tetrazolium-Reaktion (1063), (Carnoy-Fixierung, Paraffineinbettung).
6. Alkalische Tetrazolium- (Neotetrazolium) Reaktion zum Nachweise der SH-Gruppen (1063), (Fixierung in 6%igem neutralen Formalin, Paraffineinbettung).
7. Oil Red O-Färbung zur Untersuchung der Lipide (Formolfixierte Gefrierschnitte).
8. Nachweis der alkalischen Phosphataseaktivität mit der MOFFATSchen Modifikation (997) der GOMORischen Methode (525), (Fixierung 4–6 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ in BAKERSchem Chloral-Formol (49), Gefrierschnitte).
9. Untersuchung der ATP-ase-Aktivität mit der Methode von WACHSTEIN und MEISEL (1397), (BAKERSche (49) Chloral-Formolfixierung 4–6 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$, Gefrierschnitte).
10. Nachweis der aspezifischen Esterase mit der Alphanaphthylazetat-Methode (1063), (Fixierung 4–6 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ in Chloral-Formol, Gefrierschnitte).
11. Succindehydrogenase-Aktivitätsuntersuchung mit der CASCARANO-ZWEIFACHSchen Neotetrazolium-Methode (209) an unfixierten Gefrierschnitten).
12. Nachweis der Cytochromoxydaseaktivität mit der Methode von BURSTONE (184) an unfixierten Gefrierschnitten).

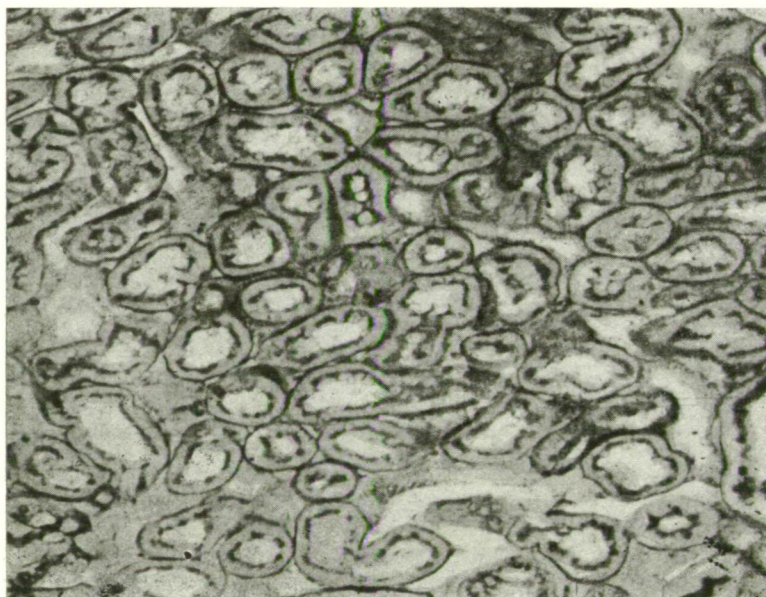


Abb. 48.: Kontrollratte. Niere. PAS-Reaktion. 224 \times .

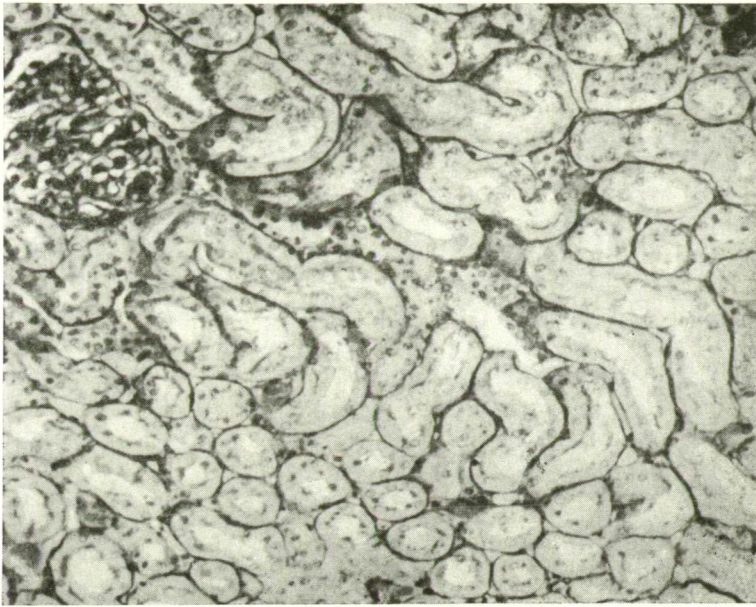


Abb. 49.: Seit über einen Monat hypophysectomierte Ratte. Niere, PAS-Reaktion. 224 \times .

Die Untersuchung der Nierenstruktur an Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Präparaten ergab, dass bei den seit mehreren Wochen hypophysectomierten Ratten das Lumen der Tubuli im Verhältnis zu dem der Kontrollen etwas dilatiert, die Tubuliepithelzellen leicht abgeplattet und heller gefärbt waren; die Rindensubstanz zeigte mässige Atrophisierung. Die Glomeruli wiesen nennenswerte Veränderungen nicht auf. Ausser den erwähnten geringgradigen tubulären Veränderungen und auf Atrophie hindeutenden Zeichen haben wir wesentlich erscheinende strukturelle Abweichungen in keinem einzigen Falle beobachtet. In den Tubuli konnten Lipide in keiner Versuchsgruppe nachgewiesen werden. Von den an paraffineingebettetem Material angewandten Methoden waren mit der zur Darstellung der Nukleinsäuren geeigneten Methylgrün-Pyronin-Y-Färbung, mit der zum Nachweise der sauren Mukopolysaccharide dienenden Alcianblaumethode, sowie der zur Untersuchung der Proteine gebräuchlichen Tetrazolium-Reaktion verwertbare Unterschiede zwischen den Nieren der intakten Kontrollen und der seit mehreren Wochen hypophysectomierten Ratten nicht zu beobachten. Die Perjodsäure-Schiff-Reaktion, sowie die alkalische Tetrazoliummethode dagegen liessen ausgesprochene Unterschiede feststellen. Im PAS-Verfahren lieferte die Basalmembran in normalen Nierengewebe eine sehr intensive Reaktion. Besonders stark reagiert in den proximalen Tubuli der Bürstensaum und mit Pas gut färbbare Globuli finden sich stellenweise auch im Lumen der distalen Tubuli. In den Nieren der seit mehreren Wochen hypophysectomierten Tiere ist die Färbung der Membrana basalis unverändert, während der Bürstensaum — gegenüber dem bei intakten Ratten — wesentlich blasser tingiert ist. Erwähnenswert ist, dass die Cortisonbehandlung diese Abweichung fast vollkommen normalisiert; in den proximalen Tubuli

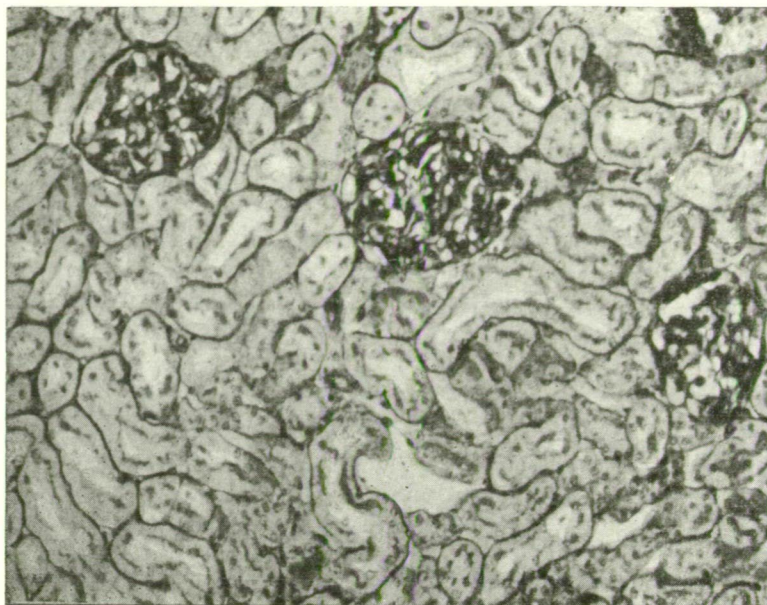


Abb. 50.: Seit mehr als einem Monat hypophysectomierte und dann mit Cortison behandelte Ratte. Niere, PAS-Reaktion. 224 \times .

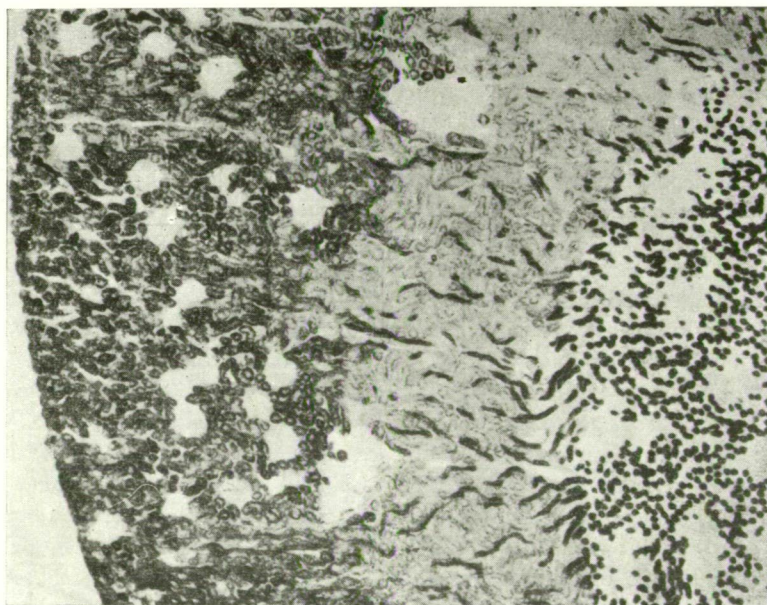


Abb. 51.: Kontrollratte, Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 35 \times .

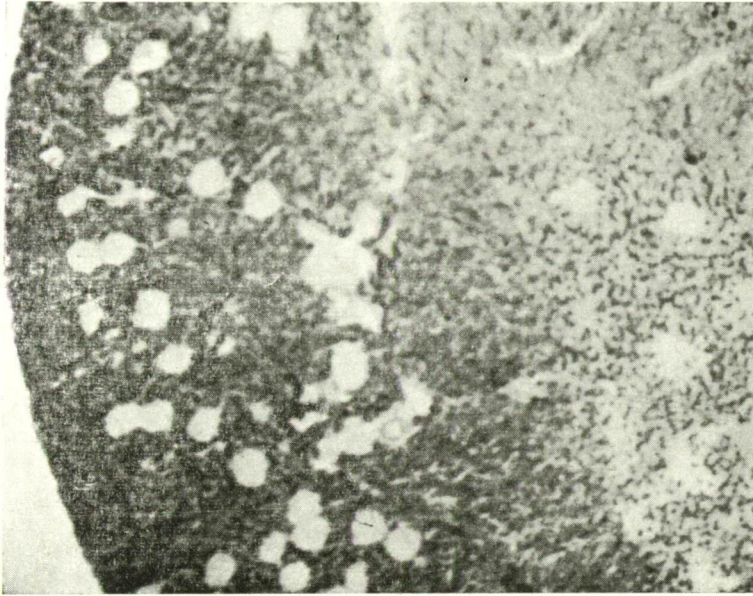


Abb. 52.: Seit mehr als einem Monat hypophysectomierte Ratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität, 25 \times .

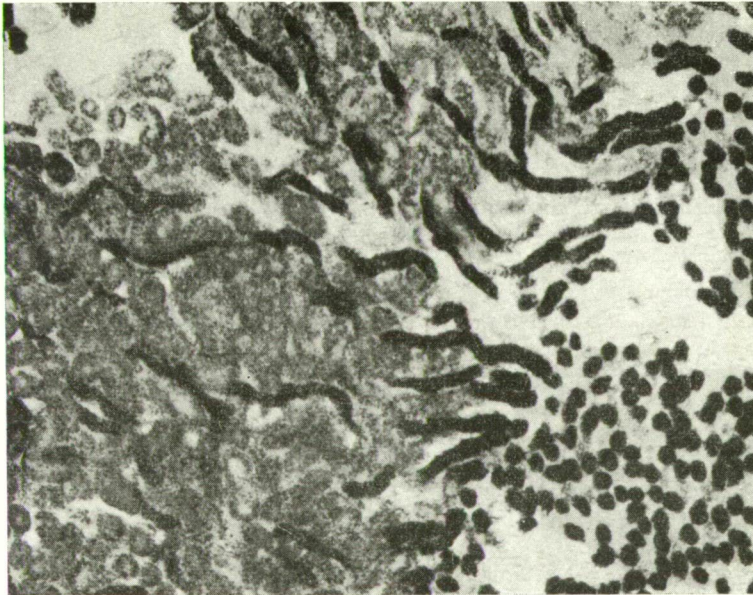


Abb. 53.: Kontrollratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 88 \times .

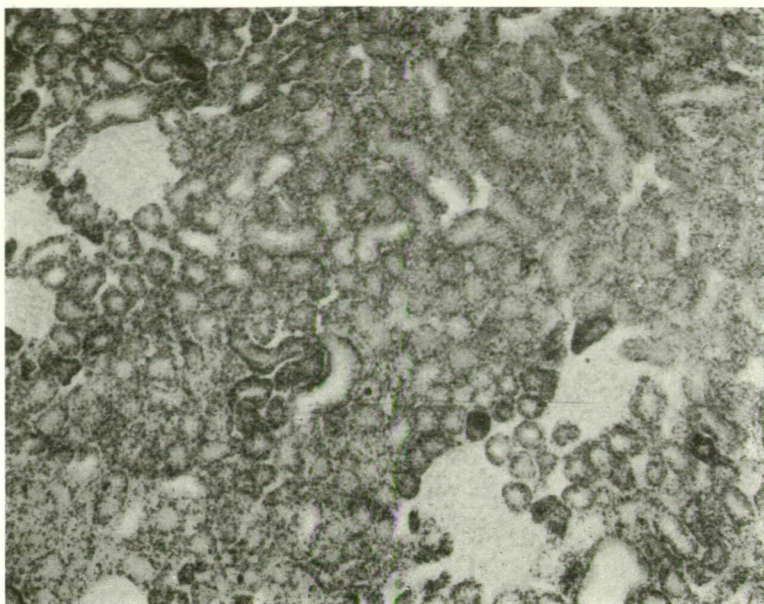


Abb. 54.: Mit Cortison behandelte intakte Ratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 88X.

der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere liefert nämlich der Bürstensaum mit der PAS-Reaktion ein der bei den Kontrolltieren entsprechendes Bild. Bei Anwendung der alkalischen Tetrazoliumreaktion ist die Gegenwart der SH-Gruppen durch eine rötlichviolette Granulation angezeigt. Die Intensität der Reaktion ist bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten an der terminalen Strecke der proximalen Tubuli, im Zytoplasma der Tubuliepithelzellen weitgehend herabgesetzt. Diese Herabsetzung wird durch Cortison nicht beeinflusst.

Die Aktivität bzw. Verteilung der drei untersuchten, sogenannten hydrolytischen Enzyme, der alkalischen Phosphatase, ATP-ase und der aspezifischen Esterase, in den Nieren der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten entspricht im wesentlichen dem bei den Kontrollen erhaltenen Bilde. In der Aktivität der oxydativen Enzyme, der Succindehydrogenase und Zytochromoxydase, machen sich erhebliche Abweichungen bemerkbar. In den Nieren der unbehandelten Tiere ist die Lokalisierung dieser beiden Enzyme vollkommen identisch: am intensivsten ist die Fermentaktivität an der initialen Strecke der proximalen Tubuli, im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife, in den distalen Tubuli und — im Gegensatz zu der Beobachtung von WACHSTEIN (1395) — ausserordentlich intensiv auch in der Anfangsstrecke der Sammelkanälchen. Eine Aktivität wird lediglich in den Glomeruli, im absteigenden Schenkel der Henle-Schleifen und im terminalen Abschnitt der Sammelkanälchen vermisst. Die Aktivität der oxydativen Enzyme ist mehrere Wochen nach der Hypophysektomie in der Rindensubstanz der Niere — im Vergleich zu den nicht operierten Tieren — nicht in bewertbarer Weise verändert, während in den Sammelkanälchen eine beträchtliche Aktivitätsverminderung festzustellen ist. Auf die Wirkung der Cortisonverabreichung wird die Reaktion in den Sammelkanälchen der seit mehreren Wochen



Abb. 55.: Kontrollratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 224 \times .

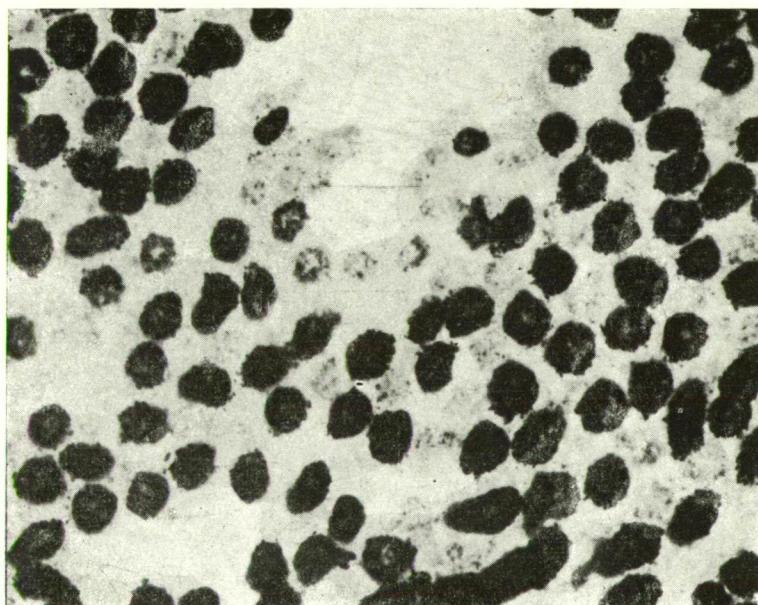


Abb. 56.: Kontrollratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 224 \times .

hypophysektomierten Ratten etwas intensiver, doch bleibt die Enzymaktivität weit hinter der bei den Kontrollen gefundenen zurück.

Auf Grund unserer mit histochemischen Methoden erhaltenen Ergebnisse ist also festzustellen, dass neben der in den Nieren der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten beobachteten, mässigen Rindenatrophie mit Hilfe der angewandten Methoden im Verhältnis zu den intakten Tieren drei typische histochemische Abweichungen zu beobachten sind: 1. Eine hochgradige Aktivitätsverminderung der beiden untersuchten oxidativen Enzyme — der Succindehydrogenase und der Zytochromoxydase — an der initialen Strecke der Sammelkanälchen. Diese Aktivitätsverminderung wird durch Cortisonzufuhr etwas gemässigt, aber bei weitem nicht verhindert. 2. Bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zeigt der SH-Gehalt der Epithelzellen im terminalen Abschnitt der proximalen Tubuli eine ausgesprochene Verminderung. Diese Abweichung ist mit Cortison nicht beeinflussbar. 3. Nach Entfernung der Hypophyse ist die Pas-Positivität des Bürstensaumes im Bürstensaum der proximalen Tubuli gemässigt. Diese gut registrierbare Abweichung kann mit Cortison normalisiert werden.

Die gefundenen Veränderungen sind an den Abbildungen 42—58 demonstriert.

Diese Ergebnisse lassen unseres Erachtens die Frage unbeantwortet, ob die den veränderten Stoffwechsel der tubulären Epithelzellen anzeigenden histochemischen Abweichungen mit der bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren konsequent zur Entwicklung gelangenden Antidiurese wirklich zusammenhängen.

Der Zusammenhang zwischen den oxydativen Enzymen — in erster Linie der Succindehydrogenase — und der Diurese ist seit dem Erscheinen der Arbeit von HANDLEY und LAVIK (582) von zahlreichen Autoren studiert worden; so haben MUSTAKALLIO

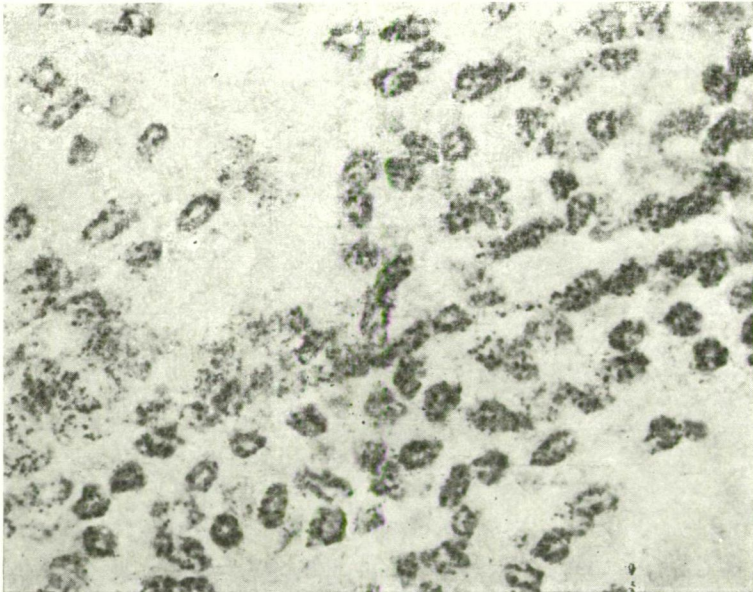


Abb. 57.: Seit mehr als einem Monat hypophysektomierte Ratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 224 \times .

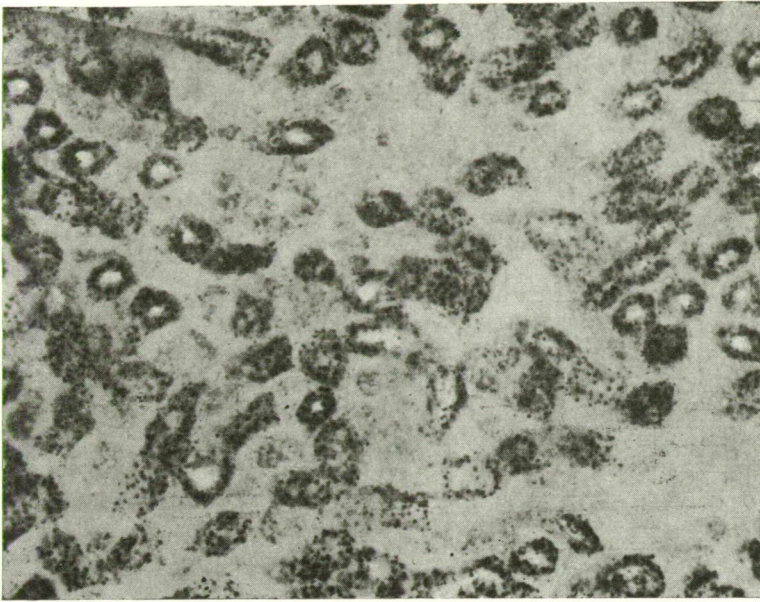


Abb. 58.: Seit mehr als einem Monat hypophysektomierte und dann mit Cortison behandelte Ratte. Niere. Succindehydrogenase-Aktivität. 224 \times .

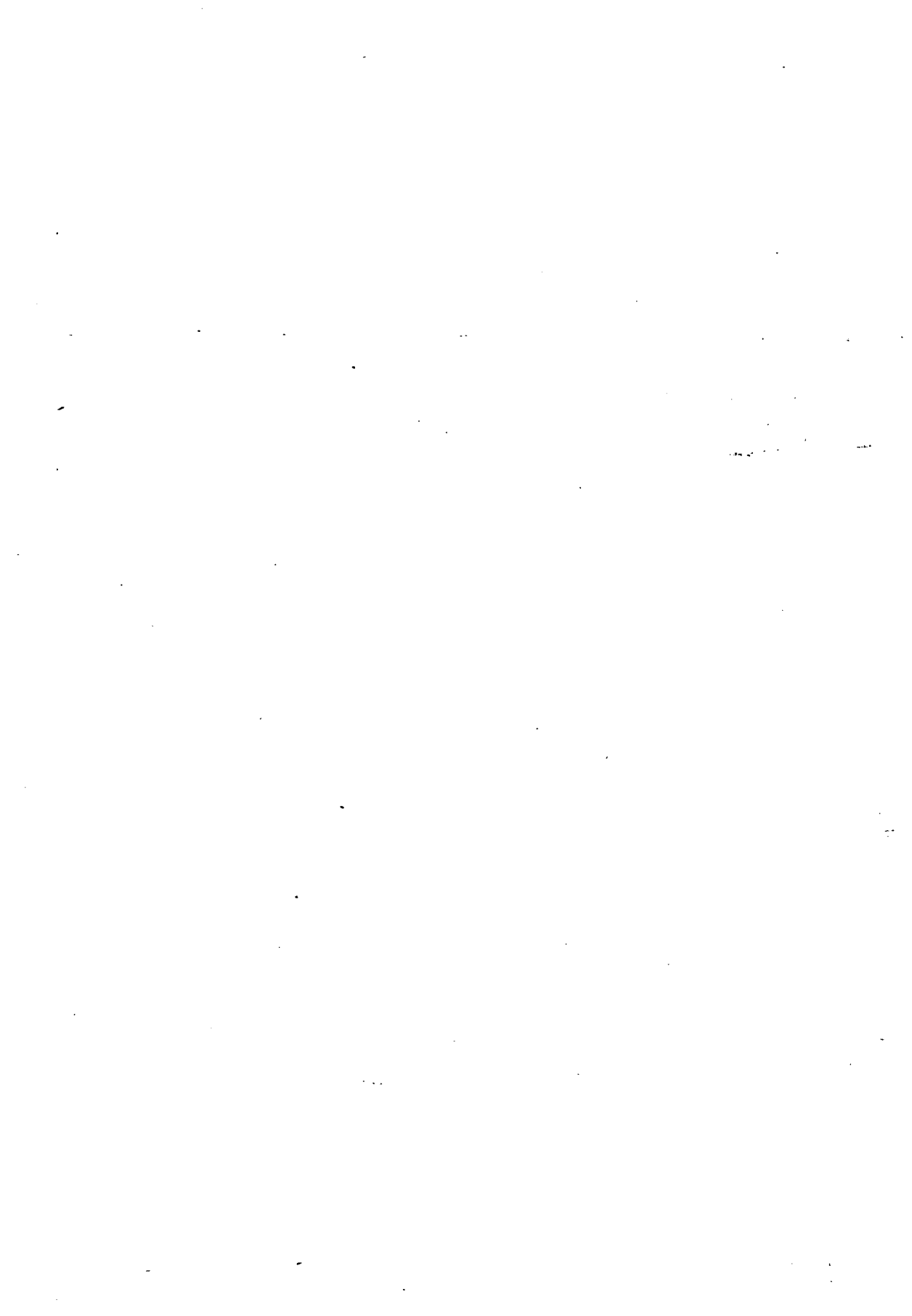
und Mitarbeiter (1023–1025) auf Grund ihrer mit quecksilberhaltigen Diuretika durchgeführten Untersuchungen angenommen, dass die Ursache für die gesteigerte Diurese in der Hemmung der Succindehydrogenaseaktivität zu suchen ist, während FAWAZ und FAWAZ (419) nachwiesen, dass die Inhibition des Enzyms an sich noch keine Diurese auslöst. Nach unseren eigenen Versuchen sehen wir keinen Grund zu der Annahme, dass die charakteristische Verschiebung des Wasserhaushaltes der hypophysektomierten Ratten mit der im Bereich der Sammelkanälchen beobachteten Herabsetzung der Succindehydrogenaseaktivität in Beziehung zu bringen sei, um so weniger, als diese Abweichung durch Einfuhr des die Wasserretention sonst aufhebenden Cortisons nicht zu beheben ist.

Anlässlich des Studiums der Beziehungen zwischen Wasserhaushalt und SH-Gehalt der tubulären Epithelzellen haben CAFRUNY und Mitarbeiter (189) festgestellt, dass die Menge der SH-Gruppen bei den hypophysektomierten Ratten wesentlich geringer ist. Gleichzeitig wiesen sie nach, dass diese Abweichungen mittels STH-, TSH- bzw. Thyroxinverabreichung teilweise normalisierbar sind. Die erwähnten Hormone lassen — nach unseren später zu besprechenden Untersuchungen — die bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zur Entwicklung gelangende Antidiurese unbeeinflusst, während das Cortison — welches die herabgesetzte SH-Konzentration in den tubulären Epithelzellen hypophysektomierter Tiere nicht normalisiert — die Störung im Wasserhaushalt aufzuheben vermag. Auf Grund dieser Befunde scheint es nicht wahrscheinlich, dass dem SH-Gehalt der Tubuli in der Entwicklung der nach Entfernung der Hypophyse auftretenden Wasserretention eine wesentliche Rolle zukäme.

Vom Gesichtspunkt der im Anschluss an die Hypophysektomie entstehende Antidiurese sind die mit der PAS-Reaktion erhaltenen Ergebnisse äusserst schwer zu interpretieren, da uns über einen eventuellen Zusammenhang zwischen der verminderten PAS-Positivität und der Wasserretention entschiedene Anhaltspunkte bzw. direkte Beweise nicht zur Verfügung stehen. Natürlich ist die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass zwischen der Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere, bzw. der mässigen Verminderung der PAS-positiven Substanz des Bürstensaumes irgendeine Beziehung tatsächlich besteht. Ebenso gut ist es aber auch vorstellbar, dass die beiden Erscheinungen nach der Hypophysektomie unabhängig voneinander zustande kommen und ursächliche Zusammenhänge zwischen ihnen nicht bestehen. Abgesehen von dieser schwer zu bewertenden, in ihrer Bedeutung ungeklärten Beobachtung haben wir im histochemischen Bilde der Tubuli — unter anderem in den tubulären Transportmechanismen bzw. in der für die Energieerzeugung der Epithelzellen so wichtigen alkalischen Phosphatase-, ATP-ase-, Succindehydrogenase- und Zytochromoxydaseaktivität — keine solche Abweichungen beobachten können, die in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie auftretenden Störung im Wasserhaushalt eine bedeutendere Rolle spielen könnten.

III. TEIL

DIE HORMONALEN BEZIEHUNGEN DER IM ANSCHLUSS AN DIE HYPOPHYSEKTOMIE IN ERSCHEINUNG TRETENDEN ANTIDIURESE



Welcher Mechanismus auch für die nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretende Antidiurese verantwortlich zu machen ist, soviel steht fest, dass diese gut reproduzierbare und gesetzmässig zur Entwicklung gelangende Wasserhaushaltsstörung infolge Fehlens der Adenohypophysenfunktion zustande kommt. Es lag somit auf der Hand, im weiteren die gehemmte diuretische Reaktion durch Verabreichung verschiedener Hormone zu normalisieren zu versuchen. Lohnenswert erschien auch die Exstirpation der peripherischen endokrinen Drüsen, da anzunehmen war, dass — sofern die Adenohypophyse ihre Wirkung auf den Wasserstoffwechsel über die ihrem Einfluss unterstehenden peripherischen endokrinen Organe entfaltet — Entfernung dieser innersekretorischen Drüsen eine ähnliche Wasserretention verursachen wird, wie sie nach der Hypophysektomie zur Entwicklung gelangt.

Die im folgenden zu schildernden Untersuchungen bezweckten also im wesentlichen, zu ermitteln, das Fehlen welchen Hormones der Adenohypophyse die auf orale Wasserzufuhr zu beobachtende Oligurie hervorruft. Diese Frage ist schon von verschiedenen Autoren erwogen worden und man hat auch zahlreiche Beobachtungen auf diesem Gebiet gesammelt. Die Versuche führten jedoch zu widersprechenden Ergebnissen, so dass in der Literatur weder eine endgültige Lösung gefunden, noch ein einheitlicher Standpunkt entwickelt werden konnte. Die möglichen Ursachen für diese entgegengesetzten Schlussfolgerungen eingehend analysieren zu wollen, würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen, vermutlich kommen vor allen die unterschiedlichen Versuchsbedingungen, die Verabfolgung von Präparaten mit abweichender Wirkung, das verschiedene Reaktionsvermögen der einzelnen Tierarten, sowie die inadequate Operationstechnik in Frage.

Da auf Grund der Literaturangaben die hormonalen Beziehungen der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese keineswegs als geklärt betrachtet werden können, schien es am zweckmässigsten, eine Lösung an Hand systematischer Untersuchungen dieses Problems anzustreben. Der dritte Teil dieser Monographie bringt eine Schilderung der Ergebnisse der zu diesem Zweck angestellten Versuche.

Bevor wir an die Erörterung der Ergebnisse gehen, sei erwähnt, dass auf möglichst genaue Einhaltung der gleichartigen Versuchsbedingungen grösstes Gewicht gelegt wurde. Die Operationstechnik hat im Laufe der sich über mehrere Jahre erstreckenden Untersuchungen keine wesentlichen Änderungen erfahren. Die Analysierung des Wasserhaushaltes erfolgte stets zu dem gleichen Zeitpunkt und möglichst unter den gleichen Kautelen, aber natürlich zu verschiedenen Jahreszeiten. Zur Auslösung der diuretischen Reaktion erhielten sämtliche Ratten 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser oral verabreicht und die entleerte Urinmenge wurde acht Stunden hindurch stündlich gemessen. Zur Bestimmung des Ausmasses der Diurese bedienten wir uns der im ersten Teil der Monographie geschilderten Methode. Die Ergebnisse wurden als „Summations-Urinentleerung“ bewertet.

1. Somatotrophes Hormon

Mehrere Angaben sprechen dafür, dass das somatotrophe Hormon ausser seiner zahlreichen anderweitigen Wirkungen auch den Wasserhaushalt des Organismus beeinflusst. Somit kann mit Recht gefragt werden, ob dieses Hormon nicht auch in der Entstehung der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese eine Rolle spielt. Verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, dass bei hypophysektomierten Hunden, sowie bei an Hypopituitarismus leidenden Menschen STH-Verabreichung den Wasserhaushalt günstig beeinflusst: die Minutendiurese der behandelten Tiere und Menschen wird erhöht (139, 294, 357, 1426, 1427). Die Verbesserung der Nierenfunktion ist auch auf dem Wege einer direkten renalen Wirkung vorstellbar, lässt sich aber ebenso auch auf indirekte Weise, durch Zwischenschaltung anderer Mechanismen erklären. Die Zufuhr des Hormons erhöht nämlich den Blutdruck (1434), bewirkt Aufhebung oder zumindest Mässigung der Hypoproteinämie (94, 199, 860), führt zur Expansion des extrazellulären Raumes (69, 673, 675) und erhöht die Menge des kreisenden Plasmas (468, 974). Diese Faktoren können eine Erhöhung der glomerulären Filtration herbeiführen und so bei oraler Leitungswasserbelastung Normalisierung der diuretischen Reaktion zur Folge haben. Mit der Möglichkeit dieses Mechanismus ist zweifellos zu rechnen, denn es wurde verschiedentlich beobachtet, dass in Verbindung mit Akromegalie, nach Verabreichung von STH die die Nieren bzw. die Glomeruli durchströmende Blutmenge vermehrt ist (503–505, 618, 674, 905, 1426). Neben seinem auf die Hämodynamik gerichteten Einfluss verfügt das STH auch über einen renotropen Effekt: es bewirkt Vergrösserung der Nierensubstanz (36). Bei hypophysektomierten Tieren dagegen bleibt nach Entfernung der einen Niere auf STH-Verabreichung die kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Niere aus (32). Manche Angaben sprechen dafür, dass das Wachstumshormon auch auf die Nebennierenrinde von Einfluss ist, indem es die Aldosteronsekretion steigert (82, 83) und das Gewicht und die mitotische Aktivität der atrophischen Nebennieren der hypophysektomierten Tiere erhöht (212–214). Eine Stellungnahme in dieser Frage scheint uns aber noch verfrüht, weil nach den Untersuchungen mehrerer Autoren das Wachstumshormon die Hormonproduktion der Nebennieren, ihr Gewicht und ihre histologische Struktur nicht nennenswert verändert (109, 111, 675, 891, 1171, 1383).

Unsere eigenen Versuche in dieser Richtung verliefen negativ. (Die STH-Dosis — 1,0 mg/100 g Körpergewicht — wurde an vier aufeinanderfolgenden Tagen subkutan gereicht und der Wasserstoffwechselversuch am vierten Tage vorgenommen. Die Tiere erhielten 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser; die entleerte Urinmenge wurde acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse als „Summations-Urinentleerung“ bewertet.) Es zeigte sich nämlich — siehe Tabelle 32 —, dass STH-Verabreichung bei normalen Tieren die entleerte-Urinmenge nach oraler Leitungswasserbelastung nicht in nennenswerter Weise veränderte und bei hypophysektomierten Ratten die diuretische Reaktion nicht normalisierte. Die STH-behandelten, hypophysektomierten Tiere retinieren nach oraler Leitungswasserzufuhr während der Beobachtungsdauer das Wasser in gleichem Masse, wie die nicht behandelten, operierten Ratten.

Auf Grund dieser Untersuchungen halten wir die Möglichkeit, dass — wenigstens bei Ratten — das Fehlen des somatotrophen Hormons in der Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie beobachteten Antidiurese eine wesentliche Rolle spiele, für unwahrscheinlich. Unterstützt wird diese Ansicht auch durch die nach Abschluss unserer Versuche erschienenen Arbeiten von GALE und Mitarbeitern (474);

TABELLE 32

Wirkung von STH auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	10	184,5 ±8,4*	6,16±0,17	P>0,05
II.	Intakt	STH	10	198,5 ±7,1	6,09±0,21	
III.	Hypophys-ektomiert	—	10	152,0 ±4,4	1,84±0,48	P>0,05
IV.	Hypophys-ektomiert	STH	10	167,5 ±2,6	2,34±0,31	

* Mittelfehler

diese Forscher fanden anlässlich ihres Studiums der spontanen Wasserkonsumption stiellädierter, und dann hypophysektomierter Ratten (die bei stiellädierten Ratten zu beobachtende, erheblich gesteigerte Wasseraufnahme war nach der Hypophysektomie bedeutend gemässigt), dass STH-Verabreichung unter solchen Bedingungen keine Polydipsie verursacht. GALE und Mitarbeiter (474) kamen — in Übereinstimmung mit unseren eigenen Befunden — zu dem Schluss, dass im Zustandekommen der nach vorangegangener Hypophysektomie auftretenden Störung im Wasserhaushalt das STH keine wesentliche Rolle innehat, mit anderen Worten: nicht das STH der diuretische Wirkstoff der Adenohypophyse ist.

2. Insulin

Die möglicherweise vom Insulin auf den Wasserhaushalt ausgeübte Wirkung ist bisher ziemlich wenig untersucht worden. Gewissen Beobachtungen zufolge verursacht seine Verabreichung unter bestimmten Umständen Oligurie (187, 985, 1019, 1020, 1391). Die gehemmte Urinentleerung erklären manche Autoren (985) mit seinem auf die Tubulusepithelzellen entfalteten primären Effekt, während andere (1020) sie auf die Mobilisation des antidiuretischen Hormons zurückführen. Beim Bestehen eines mit erheblicherer Glykosurie einhergehendem Diabetes mellitus ist ziemlich schwer zu beurteilen, welchen Einfluss es auf die Urinentleerung hat, da hier der Wasserhaushalt — in Unabhängigkeit vom Insulin — auch von nicht-hormonalen Faktoren ungünstig beeinflusst werden kann. Es ist nämlich bekannt, dass bei hochgradiger Hyperglykämie infolge des hohen Zuckergehaltes im glomerulösen Filtrat osmotische Diurese zur Entwicklung gelangt. Diese — in schweren Fällen selbst zur Exsikkose führende — Polyurie ist mittels Insulinzufuhr zu mildern bzw. aufzuheben. Die Normalisierung der Wasserausscheidung ist aber nicht eine Folge der unmittelbar auf den Wasserstoffwechsel gerichteten Wirkung, sondern kommt zustande, weil die Hyper-

TABELLE 33

Wirkung von Insulin auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung (0,5 ml/100 g Körpergewicht)	16	194,7 ±7,2*	6,56±0,38	—	—
II.	Intakt	40%-ige Glukose-Lösung (1 ml/100 g Körpergewicht)	11	180,5 ±8,0	6,68±0,43	I/II.	P>0,05
III.	Intakt	Insulin (0,5 E/100 g Körpergewicht)	11	196,4 ±8,8	8,94±0,83	I/III.	P<0,01
IV.	Intakt	Insulin (1,0 E/100 g Körpergewicht)	15	190,7 ±5,9	9,65±0,52	I/IV.	P<0,001
V.	Hypophys-ektomiert	0,9%-ige NaCl-Lösung (0,5 ml/100 g Körpergewicht)	10	160,0 ±4,8	2,36±0,52	—	—
VI.	Hypophys-ektomiert	Insulin (0,5 E/100 g Körpergewicht)	11	150,0 ±5,5	2,09±0,46	V/VI.	P>0,05

* Mittelfehler

glykämie nachlässt und so der Zucker im glomerulösen Filtrat nur in geringerer Konzentration zugegen ist.

Unsere eigenen diesbezüglichen Resultate veranschaulicht Tabelle 33. (Die Insulindosis betrug 0,5 bzw. 1,0 E/100 g Körpergewicht und wurde zur Zeit der Wasserbelastung intraperitoneal verabreicht. Die Tiere erhielten 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser per os, der Urin wurde 8 Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse, die üblich, als „Summations-Urinentleerung“ bewertet.) Die Tabelle lässt feststellen, dass bei den intakten Tieren nach der oralen Wasserbelastung — verglichen mit den Werten der Kontrollen — auf die Wirkung des Insulins die diure-

tische Reaktion gesteigert war: die Tiere entleerten binnen der achtstündigen Beobachtungszeit mehr Urin. Dieser diuretische Effekt wurde bei den hypophysektomierten Tieren vermisst; sowohl die mit Insulin behandelten, als auch die mit Insulin nicht behandelten hypophysektomierten Ratten hielten Wasser zurück. Ein grosses Problem bei unseren Versuchen bedeutete, dass bei mehreren Tieren auf die Insulinzufuhr auf Hypoglykämie hindeutende Symptome auftraten. (Das Bestehen der Hypoglykämie wurde in einigen Fällen auch an Hand von Blutzuckerbestimmungen erwiesen.) Diese Abweichung war — offenbar infolge der erhöhten Insulinempfindlichkeit (95, 137, 138, 229, 458, 838) — besonders bei den hypophysektomierten Tieren eine ausgesprochene. (Einige der vor mehreren Wochen operierten Tiere gingen während des Versuches auch zugrunde. Diese wurden bei der Auswertung der Wasserstoffwechseluntersuchungen natürlich unberücksichtigt gelassen.) Aus diesem Grunde erhielten die Ratten später auch 40%ige Glukoselösung intraperitoneal injiziert, wodurch die hochgradige Hypoglykämie verhindert oder wenigstens gemildert wurde, ohne jedoch die Ergebnisse der Wasserstoffwechseluntersuchungen zu beeinflussen.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass der Wasserhaushalt der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere mit Insulindarreichung nicht normalisierbar ist. Somit kann die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht auf einen eventuellen Insulinmangel zurückgeführt werden. Diese Annahme war allerdings auch wenig wahrscheinlich, da ja bekanntlich auch die Insulinproduktion nach vorangegangener Hypophysektomie nicht aufhört (458, 1308).

Interessant ist dagegen, dass bei den intakten Tieren nach oraler Leitungswasserbelastung die Insulinbehandlung eine Steigerung der diuretischen Reaktion zeitigte. Den Mechanismus dieser gut registrierbaren und reproduzierbaren Wasserhaushaltsstörung haben wir nicht weiter untersucht und können daher bzgl. der Frage, ob diese Abweichung infolge der direkten renalen Wirkung des Insulins, oder aber auf indirektem Wege (z. B. als Folge einer Adrenalinmobilisation, 395, 902 usw.) zustande kam, nicht entschieden Stellung nehmen. Ferner ist auch nicht geklärt, ob in der Hervorrufung der Polyurie die Veränderung der renalen hämodynamischen Verhältnisse, oder aber tubuläre Mechanismen eine Rolle gespielt haben. Eine Antwort auf diese Frage ist nur von weiteren Untersuchungen zu erwarten. Jedenfalls sei erwähnt, dass nach Insulinverabreichung — laut verschiedenen, Literaturangaben (196, 551, 624, 753, 1153) die glomeruläre Filtration gesteigert sein kann und diese Abweichung die beobachtete Polyurie zu erklären vermag.

3. Glukagon

Glukagon, das hyperglykämisierende, glykogenolytische Hormon des Pankreas, wirkt neueren Angaben zufolge (186, 187, 273, 381, 1247, 1306, 1307) nicht nur auf den Kohlehydrat-, sondern auch auf den Wasserstoffwechsel: unter gewissen Umständen steigert es die Elektrolytentleerung und ruft Polyurie hervor. Diese Beobachtungen liessen ein systematisches Studium des Wasserhaushaltes der glukagonbehandelten intakten und glukagonbehandelten hypophysektomierten Ratten angebracht erscheinen.

In unserem ersten Versuch gingen wir der Frage nach, ob das Glukagon die Urinentleerung intakter, sowie seit mehreren Wochen hypophysektomierter Ratten bei Anwendung der üblichen Methode (achtstündige Beobachtungsperiode, Bewertung der Resultate als Summations-Urinentleerung) beeinflusst. Das Glukagon (Lilly Research Laboratories) gelangte zur Zeit der oralen Wasserbelastung in Gaben von 25

mikrog/100 g Körpergewicht intraperitoneal zur Anwendung. Die Lösung erfolgte so, dass die pro 100 g Körpergewicht einzuführen gedachte Menge in 0,5 ml Volum enthalten sei). Gleichzeitig erhielten die mit Glukagon nicht behandelten Ratten 0,5 ml/100 g Körpergewicht physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 34 dargestellt, aus der erhellt, dass die oral wasserbelasteten intakten Tiere während der achtstündigen Beobachtungszeit mehr Urin ausscheiden. Bei den hypophysektomierten Ratten kommt die diuretische

TABELLE 34

Wirkung von Glukagon auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	0,9‰-ige NaCl-Lösung	12	164,6 ±5,3*	6,70±0,27	} P>0,05
II.	Intakt	Glukagon	10	141,0 ±3,6	7,94±0,47	
III.	Hypophys-ektomiert	0,9‰-ige NaCl-Lösung	12	165,8 ±8,9	1,70±0,38	} P>0,05
IV.	Hypophys-ektomiert	Glukagon	13	145,8 ±6,1	2,02±0,18	

* Mittelfehler

Wirkung des Glukagons nicht zur Geltung: bei den mit Glukagon behandelten hypophysektomierten Tieren bleibt nämlich die diuretische Reaktion ebenso aus, wie bei den unbehandelten operierten Ratten. Die Wasserretention erwies sich in beiden operierten Gruppen als ziemlich ausgesprochen.

Nach dieser Untersuchungsreihe hielten wir auch eine ausführlichere Analysierung der infolge der Glukagonverabreichung aufgetretenen Abweichungen im Wasserstoffwechsel für notwendig und haben deshalb nach der Glukagoneinfuhr auch die Salz- und Kreatininentleerung der intakten und der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere verfolgt. (Das zum Studium der Salz- und Kreatininentleerung benutzte Verfahren wurde im ersten Teil der Monographie bereits geschildert. Auch hier wurde orale Wasserbelastung mit 5‰ des Körpergewichtes Leitungswasser vorgenommen, die Beobachtung dauerte 5 Stunden. Die bis zu Ende der fünften Stunde entleerte Urinmenge wurde auf 0,1 ml genau gemessen, auf 100 g Körpergewicht umgerechnet, und dann der Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatiningehalt der Urinproben auf die schon beschriebene Weise bestimmt.)

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Die Daten zeigen, dass bei intakten Ratten nach erfolgter Glukagondarreichung die binnen 5 Stunden entleerte und auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Urinmenge vermehrt ist. Die Natrium-, Kalium- und Chlorkonzentration steigt, die Tiere entleeren — im

TABELLE 35

Wirkung von Glukagon auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter,
bzw. hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körper- gewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körper- gewicht berech- nete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (µÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium- Kalium- Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körper- gewicht berech- nete Kreatinin- menge (mg/100 g Körpergewicht)	
						Na	K	Cl	Na	K	Cl			
I.	Intakt	0,9%/ige NaCl-Lösung	10	163,0 ±11,3*	5,4±0,3	37,8 ±2,3	18,5 ±1,8	34,5 ±3,1	209,1 ±15,9	99,3 ±8,4	188,5 ±21,1	2,1 ±0,2	0,97 ±0,05	
II.	Intakt	Glukagon	10	139,5 ±7,0	6,7±0,2	52,2 ±3,6	27,2 ±2,3	52,1 ±4,7	347,9 ±27,7	176,8 ±19,8	339,8 ±33,3	2,1 ±0,2	0,96 ±0,04	
III.	Hypophys- ektomiert	0,9%/ige NaCl-Lösung	10	158,5 ±8,8	1,9±0,3	37,0 ±5,0	26,0 ±3,3	31,3 ±7,6	72,0 ±15,1	45,5 ±4,6	51,5 ±9,7	1,7 ±0,4	0,42 ±0,06	
IV.	Hypophys- ektomiert	Glukagon	10	145,0 ±8,3	2,0±0,1	64,9 ±6,7	42,7 ±6,3	39,0 ±6,6	124,4 ±11,6	90,7 ±13,3	77,9 ±16,3	1,8 ±0,4	0,46 ±0,06	
* Mittelfehler					I/II.	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,001	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05
					I/III.	P<<0,001	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001
					III/IV.	P>0,05	P<0,01	0,05>P>0,02	P>0,05	0,02>P>0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					I/IV.	P<<0,001	P<0,01	P<0,01	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,001
					II/IV.	P<<0,001	P>0,05	0,05>P>0,02	P>0,05	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P>0,05	P<0,001
Wahrscheinlichkeit:														

Wahrscheinlichkeit:

Verhältnis zu den unbehandelten Kontrollen — binnen 5 Stunden signifikant mehr Natrium, Kalium und Chlor. Natrium- und Kaliumentleerung nehmen parallel zu, weshalb der Na/K-Quotient unverändert bleibt. Die Kreatininentleerung weist — verglichen mit den Werten der Kontrollen — keine wesentliche Abweichung auf. Die hypophysektomierten Tiere entleerten auch in dieser Versuchsserie weniger Urin als die intakten Kontrollen. Die Konzentration der untersuchten Elektrolyte ist nicht wesentlich verändert, die entleerte Gesamt-Natrium-, -Kalium- und -Chlormenge aber vermindert. Der Na/K-Quotient liegt im Bereich der bei den Kontrollen erhaltenen Werte, während die entleerte Kreatininmenge signifikant herabgesetzt ist. Glukagon hatte die Urinmenge der hypophysektomierten Tiere nicht erhöht und niedrig blieb auch die Kreatininentleerung. Natrium- und Kaliumkonzentration dagegen sind erhöht und dementsprechend wird innerhalb von 5 Stunden mehr Kalium und Natrium entleert. Diese Erhöhung erreichte jedoch die bei den intakten Ratten erhaltenen Werte nicht.

Diese Untersuchungen haben also gezeigt, dass bei intakten Ratten im Falle einer Glukagondarreichung die Urinmenge steigt und — neben unveränderter Kreatininentleerung — mehr Natrium, Kalium und Chlor ausgeschieden wird. Dieser diuretische und saluretische Effekt kommt aber bei den hypophysektomierten Ratten nicht zur Geltung und — obwohl der Urin auch unter solchen Umständen mehr Natrium und Kalium enthält — erreicht doch die innerhalb der Beobachtungsfrist entleerte Elektrolytmenge die Werte der intakten Tiere nicht. Da das Glukagon die bei hypophysektomierten Tieren bei oraler Wasserbelastung zu beobachtende Störung im Wasserhaushalt nicht zu normalisieren vermag, dürften unsere Versuche zu dem Schluss berechtigen, dass in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese das Fehlen des Glukagons keine Rolle spielen kann; ferner kann festgestellt werden, dass das diuretische Prinzip der Adenohypophyse seine Wirkung auf den Wasserhaushalt nicht unter Zwischenschaltung des Glukagons entfaltet. Wir möchten aber darauf aufmerksam machen, dass der diuretische und saluretische Effekt des Glukagons, der an den intakten Tieren in reproduzierbarer Weise gut zu verfolgen ist, bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren nicht zur Wirkung gelangt. Natürlich berechtigen diese Ergebnisse nicht zu der Annahme, dass der auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel entfaltete Effekt des Glukagons über die Hypophyse zur Entwicklung gelangt. Eher dürfte davon die Rede sein, dass — wie wir im weiteren noch sehen werden — für das Zustandekommen einer adäquaten diuretischen Reaktion — gleich, durch welchen Stoff sie verursacht ist — auch das Vorhandensein der Hypophyse erforderlich ist.

Die Frage nach dem Mechanismus der diuretischen und saluretischen Wirkung des Glukagons bleibt weiter offen, sie wurde auch durch unsere eigenen Versuche nicht beantwortet. Nachdem das Glukagon Hyperglykämie verursacht und so auch Glukosurie auslösen kann, liegt der Gedanke auf der Hand, dass einfach von einer osmotischen Diurese die Rede ist. Diese Vorstellung ist aber nicht aufrecht zu erhalten; weil im Urin der glukagonbehandelten Ratten unter den angewandten Versuchsbedingungen kein Zucker nachweisbar war. Die diuretische Wirkung ist auch nicht mit einer Hemmung des antidiuretischen Hormons zu erklären, weil — wie aus Tabelle 36 hervorgeht — das Glukagon die Mobilisierung des endogenen antidiuretischen Hormons, bzw. den antidiuretischen Effekt der Hypophysenhinterlappenpräparate nicht aufhob. (Zur Mobilisation des ADH haben wir Azetylcholin- bzw. Nikotinverabreichung vorgenommen. Bekanntlich (3, 182, 746, 791, 804, 1076) kommt es nach Einfuhr dieser beiden Mittel zu einer auf die Freisetzung des antidiuretischen Hormons zurück-

TABELLE 36

Wirkung von Glukagon auf die Urinentleerung und die durch Acetylcholin, Nikotin bzw. Piton verursachte Diuresehemmung intakter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Durchschnittliche Urinentleerung in % des im Körper verbliebenen Wassers			
				60'	90'	120'	180'
I.	Kontrollen	10	167,5±10,8*	60,4±6,0	78,6±3,6	85,8±2,5	91,2±2,8
II.	Glukagon	10	159,5±4,5	78,4±4,7	85,8±3,4	94,1±3,7	104,4±4,8
III.	Acetylcholin	10	167,5±15,0	3,4±1,2	16,9±4,3	43,5±4,9	78,9±4,4
IV.	Glukagon + Acetylcholin	10	127,0±9,6	2,5±0,6	21,8±4,8	59,1±6,8	92,2±7,7
V.	Nikotin	10	168,5±8,7	4,8±1,7	17,0±3,4	43,3±7,2	94,4±3,3
VI.	Glukagon + Nikotin	10	167,5±6,7	4,0±1,1	18,7±5,4	51,6±8,3	92,1±5,6
VII.	Piton	10	185,5±10,4	28,1±3,9	40,4±4,5	54,4±4,8	95,1±5,2
VIII.	Glukagon + Piton	10	142,0±5,7	31,9±5,5	37,4±5,4	55,9±4,7	99,1±5,8

* Mittelfehler

Wahrscheinlichkeit:

I/II.

I/III.

I/IV.

I/V.

I/VI.

I/VII.

I/VIII.

III/IV.

V/VI.

VII/VIII.

0,05>P>0,02

P<<0,001

P<<0,001

P<<0,001

P<<0,001

P<0,001

P<0,01

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P<<0,001

P<<0,001

P<<0,001

P<<0,001

P<0,001

P<<0,001

0,05>P>0,02

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P<0,001

P>0,05

P>0,05

P>0,05

0,05>P>0,02

0,05>P>0,02

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

P>0,05

zuführende Diuresehemmung. Bei dem angewandten diuretischen Präparat handelte es sich um das von der Firma Organon hergestellte PITON. Betreffs der methodischen Einzelheiten des Versuches sei auf frühere Mitteilungen (804, 805) verwiesen.) Hinsichtlich des Mechanismus der auf den Wasserhaushalt ausgeübten Wirkung des Glukagons liefern auch die Literaturangaben keinen entschiedenen Aufschluss, da manche Autoren (1247) die Entwicklung der Diurese bzw. Salurese bei Einführung des Hormons auf eine erhöhte glomeruläre Filtration zurückführen, während andere (187, 381) sie mit einem direkt auf die Tubulusepithelzellen gerichteten Effekt erklären. Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen kann eine endgültige Meinung in dieser Frage nicht gefasst werden, jedenfalls stellt die Tatsache, dass die Kreatininentleerung der glukagonbehandelten Tiere während der Beobachtungsperiode nicht erhöht war, keine Stütze für die Annahme dar, dass die Polyurie durch eine Veränderung der renalen hämodynamischen Verhältnisse bedingt ist. Diese eine Beobachtung lässt aber natürlich endgültige Schlussfolgerungen nicht zu und eine Klärung des Wirkungsmechanismus des vom Glukagon auf den Wasserhaushalt ausgeübten Effektes ist nur von weiteren Untersuchungen zu erwarten.

4. Oestrogenes Hormon

Das oestrogene Hormon übt einen ausgesprochenen Einfluss auf den Wasserstoffwechsel nicht aus; allerdings sprechen gewisse Angaben (331, 508, 509, 734, 1096, 1355, 1357) dafür, dass es unter gewissen Umständen Wasser- und Natriumretention verursacht. Manchen Beobachtungen zufolge kann es auch in der Hervorrufung der prämenstruellen Wasserretention eine Rolle spielen (508, 510, 1190, 1358). Auch seine Wirkung auf die Nierenzirkulation ist untersucht worden, wobei sich herausstellte (1236), dass es bei Hunden die die Nieren durchströmende Blutmenge mässig, und die glomeruläre Filtration geringgradig erhöht. Andere Beobachtungen (306, 331) dagegen lassen vermuten, dass es die renale Hämodynamik nicht wesentlich verändert. WHITE und Mitarbeiter (1424) fanden auch bei ovariectomierten Hunden eine normale glomeruläre Filtration. Den Wasserstoffwechsel vermag es auch indirekt, durch Zwischenschaltung anderer Hormone zu beeinflussen. DANCE und Mitarbeiter (274) haben nämlich auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen dem oestrogenwirksamen Stilboestrol und der Neurohypophysenfunktion aufmerksam gemacht. Das oestrogene Hormon ist auch imstande, die Sekretion der Nebennierenrinden-Hormone zu modifizieren, so dass seine Wirkung auch über die Hervorrufung von Veränderungen in der Sekretion der Nebennierenrindensteroiden zur Geltung kommen kann. (Die von dem oestrogenen Hormon auf die Erzeugung der Nebennierenrindensteroiden ausgeübte Wirkung ist überaus kompliziert und in ihren Einzelheiten noch absolut nicht geklärt. Während sie nach manchen Angaben die Nebennierenrindenfunktion auf dem Wege über die Hypophyse beeinflussen (152, 208, 343, 378, 968, 1244, 1245), sprechen andere Untersuchungen eher für eine direkt auf die Zellen der Nebennierenrinde entfaltete Wirkung (228, 655, 744, 1393). Neuerdings sind auch Beobachtungen mitgeteilt worden, wonach die Oestrogene die peripherische Utilisation der Rindensteroiden und ihren Stoffwechsel in den Geweben modifizieren (924, 930, 1154, 1194, 1400). Von einer eingehenden Erörterung dieses heute noch nicht näher bekannten Problems wollen wir Abstand nehmen.)

In eigenen Untersuchungen haben wir die Wirkung des Oestrogens auf die Summationsentleerung intakter, sowie seit mehreren Wochen hypophysektomierter Ratten

unter Benutzung der schon geschilderten üblichen Methodik studiert. Es wurden 0,1 mg des oestrogenen Hormons (Oestronazetat, Hövigal, Chinoin) 4 Tage hindurch Ratten subkutan injiziert und am vierten Tage das Ausmass der nach oraler Leitungswasserbelastung zu beobachtenden Urin-Sekretion verfolgt.

TABELLE 37
*Wirkung von Oestrogen auf die Summations-Urinentleerung intakter
und hypophysektomierter Ratten*

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	—	11	196,4 ±9,1*	7,18±0,14	P>0,05
Intakt	Oestrogen	10	190,0 ±5,9	7,25±0,36	
Hypophysektomiert	—	11	157,3 ±6,6	2,16±0,61	P>0,05
Hypophysektomiert	Oestrogen	11	179,5 ±5,5	2,34±0,36	

* Mittelfehler

Diese Versuche endeten — wie an Tabelle 37 ersichtlich — mit negativem Ergebnis. Bei den intakten Tieren war nämlich auf die Wirkung der Oestrogendarreichung eine nennenswerte Veränderung in der entleerten Urinmenge während der achtstündigen Beobachtungszeit nicht eingetreten und auch in der Summations-Urinentleerung von seit mehreren Wochen hypophysektomierten, oestrogenbehandelten Ratten einerseits und unbehandelten Tieren andererseits war kein Unterschied zu beobachten: sämtliche operierte Tiere retinierten nach oraler Leitungswasserbelastung Wasser.

Unsere Untersuchungen sprechen also dafür, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie eintretende Antidiurese nicht infolge Fehlens des oestrogenen Hormons zur Entwicklung gelangt, denn obwohl das für die Produktion dieses Hormons verantwortliche Gonadotrophin nach der Entfernung der Hypophyse offenbar nicht mobilisiert wird und nach unseren Beobachtungen eine Produktion in erheblicherer Menge auch bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren nicht stattfindet, kann doch durch Einfuhr des Hormons in grossen Gaben der Wasserhaushalt der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere nicht normalisiert werden. Eine Bekräftigung erfährt diese Auffassung auch durch die experimentellen Beobachtungen von INGRAM und FISHER (691), die fanden, dass der Wasserhaushalt von an Diabetes insipidus leidenden Katzen durch Exstirpation der Ovarien nicht beeinflusst wird.

5. Progesteron

Die Wirkung des Progesterons auf den Wasserhaushalt ist von mehreren Autoren studiert worden; sie wiesen nach, dass es die Menge des mit dem Urin zur Ausscheidung gelangenden Natriums und Chlors erhöht (30, 826, 827, 829) und gleichzeitig eine Polyurie milderer Grades hervorruft (1243). Zu erwähnen ist jedoch, dass auch über gegenteilige Beobachtungen berichtet worden ist. THORN und ENGEL (1355) fanden nämlich, dass dieses Hormon — Hunden einverleibt — Natriumretention verursacht. Einige Autoren (828) halten es für identisch mit dem „salt excreting hormon“ der Nebennierenrinde. Anderen Angaben zufolge (1243) entfaltet es auch bei hypophysektomierten Tieren einen günstigen Einfluss: es begünstigt unter solchen Verhältnissen die Urinentleerung und bietet einen gewissen Schutz gegen die nach intensiver Wasserbelastung entstehenden Wasser-Vergiftungen, für die hypophysektomierte Ratten weitaus anfälliger sind als normale. — Es verlängert auch die Über Lebensdauer adrenaletomierter Tiere (492, 494). Neuere Beobachtungen weisen darauf hin, dass es den renalen Effekt des Aldosterons zu antagonisieren imstande ist (626, 714, 827, 828, 1168). Man hat nämlich gefunden, dass die nach Desoxycorticosteron- bzw. Aldosteronverabreichung zur Entwicklung gelangende Natriumretention durch Progesteronzufuhr behoben werden kann. (In dieser Hinsicht steht das Progesteron den Spironolaktone nahe.)

In eigenen Untersuchungen haben wir die auf den Wasserstoffwechsel entfaltete Wirkung des Progesterons — unter Anwendung der üblichen, schon beschriebenen Methode — nur in einer Versuchsreihe studiert, wobei intakte und seit mehreren Wochen hypophysektomierte Ratten Progesteron (Glanducorpin, Richter) vier Tage hindurch in Gaben von je 1,0 mg subkutan injiziert erhielten. Der Wasserstoffwechselversuch wurde am vierten Tage der Hormonbehandlung vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 wiedergegeben, die feststellen lässt, dass das Progesteron unter den angewandten Bedingungen die Summations-Urinentleerung nicht wesentlich verän-

TABELLE 38

Wirkung von Progesteron auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	—	11	182,3 ±11,5*	6,46 ±0,19	P>0,05
Intakt	Progesteron	11	156,8 ±3,8	6,28 ±0,27	
Hypophysektomiert	—	12	165,5 ±9,3	2,11 ±0,61	P>0,05
Hypophysektomiert	Progesteron	11	133,2 ±7,3	2,00 ±0,40	

* Mittelfehler

derte. Bei den intakten Tieren wich im Falle der Hormonzufuhr die entleerte Urinmenge während der achtstündigen Beobachtungsperiode nicht nennenswert von der der unbehandelten Kontrollen ab. Auch zwischen progesteronbehandelten und nicht behandelten hypophysektomierten Ratten zeigte sich kein Unterschied, da in keiner der operierten Gruppen eine diuretische Reaktion zur Entwicklung gelangte.

Diese Untersuchungen lassen also annehmen, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht als eine Folge Progesteronmangels aufzufassen ist.

6. Testosteron

Das Testosteron vermag Literaturangaben zufolge den Wasserhaushalt durch Gelbarmachung mehrerer Mechanismen zu beeinflussen. Während manche Beobachtungen (735, 736) vermuten lassen, dass es unter gewissen Bedingungen eine Natrium-, Kalium- und Chlorretention verursacht, haben andere Autoren (1413) nach Testosterondarreichung wesentliche Veränderungen im Elektrolytgehalt des Urins nicht gefunden, berichten aber gleichzeitig über eine geringgradigere Wasserretention. Bei an Diabetes insipidus leidenden Katzen wird der Wasserhaushalt durch Exstirpation der Hoden nicht beeinflusst (691). Neuerdings spricht man dem Testosteron eine aldosteronantagonisierende Wirkung zu (717). Diese Inhibition ist tubulär bedingt. Es zeigte sich nämlich, dass das Testosteron — ähnlich wie Progesteron und Spironolaktone — die in Verbindung mit Aldosterondosierung auftretende Natriumretention aufzuheben imstande ist. Das Testosteron verfügt auch über renotrophe Fähigkeiten (29, 126, 721, 761, 762, 896, 1074, 1238, 1407). Es ist seit langem bekannt, dass die Nieren männlicher Albinomäuse die der weiblichen Tiere an Grösse übertreffen (1240). Dieser Gewichtsunterschied wird durch Entfernung der Hoden beseitigt (1240). Das Gewicht der Nieren kastrierter Mäuse stimmt mit dem der Nieren der weiblichen Tiere überein (1240). (Ovariektomie dagegen hat eine wesentliche Beeinflussung des Nierengewichtes nicht zur Folge [1240].) Die bei kastrierten Tieren zu beobachtende Verminderung des Nierengewichtes wird durch Testosteronverabreichung verhindert (765), ja dieses Hormon kann sogar eine Nierenhypertrophie hervorrufen (766, 767, 769, 1240). Interessanterweise macht sich dieser renotrophe Effekt auch nierenschädigenden Agenzien gegenüber geltend, indem z. B. bei Sublimatvergiftung die Resistenz der Tiere mittels Testosteronbehandlung zu steigern ist (1239, 1240).

In eigenen Untersuchungen haben wir mit den schon erörterten Methoden die Wirkung der Testosteronverabreichung bzw. der Kastration auf den Wasserstoffwechsel gleichermassen studiert. Intakten und hypophysektomierten Ratten wurden vier Tage hindurch täglich je 5,0 mg Testosteron (Testosteronphenyl-propionat, Organon) subkutan einverleibt und der Wasserstoffwechselversuch am vierten Tage vorgenommen. Die Kastration erfolgte in Äthernarkose, es wurden beide Hoden entfernt und der Wasserhaushalt der operierten Tiere über zwei Wochen nach der Operation analysiert.

Tabelle 39 veranschaulicht die Ergebnisse des Testosteronversuches. Sie lässt — in Übereinstimmung mit den Daten von SELYE und BASSETT (1242) feststellen, dass die Testosteronbehandlung weder im Wasserhaushalt der intakten, noch in dem der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten erwähnenswerte Abweichungen bewirkte. Bei den intakten Tieren liess Testosteron die Intensität der diuretischen Reaktion unbeeinflusst und bei den hypophysektomierten hob es die Antidiurese nicht auf: die testosteronbehandelten hypophysektomierten Tiere retinierten während der

TABELLE 39

Wirkung von Testosteron auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	—	11	186,8 ±12,6*	6,45±0,19	P>0,05
Intakt	Testosteron	11	165,0 ±7,7	6,39±0,39	
Hypophysektomiert	—	11	159,5 ±9,1	2,50±0,52	P>0,05
Hypophysektomiert	Testosteron	11	181,8 ±6,0	2,89±0,33	

* Mittelfehler

achtstündigen Beobachtungszeit ebenso Wasser wie die unbehandelten operierten Ratten.

Die Ergebnisse der Versuche an kastrierten Tieren sind an den Tabellen 40 und 41 dargestellt. Tabelle 40 zeigt, dass die vorangehende Kastration den Grad der nach der oralen Wasserbelastung zur Entwicklung gelangenden diuretischen Reaktion nicht modifizierte. Ein Unterschied in der Summations-Urinentleerung zwischen intakten und kastrierten Gruppen ist auch dann nicht zu beobachten, wenn die Tiere anstatt

TABELLE 40

Summations-Urinentleerung kastrierter Ratten nach oraler Belastung mit Wasser, bzw. 0,9%iger NaCl-Lösung

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Oral verabreichte Flüssigkeit	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Intakt	23	183,0 ±9,5*	Leitungswasser	6,81 ±0,31	I/II.	P<0,001
II.	Intakt	12	202,9 ±10,6	0,9%ige NaCl-Lösung	3,37 ±0,68	I/III.	P>0,05
III.	Kastriert	25	159,6 ±4,2	Leitungswasser	6,97 ±0,21	II/IV.	P>0,05
IV.	Kastriert	18	171,9 ±6,7	0,9%ige NaCl-Lösung	4,00 ±0,48	III/IV.	P<0,001

* Mittelfehler

mit Leitungswasser mit physiologischer Kochsalzlösung belastet wurden. Negativ verliefen — wie Tabelle 41 zu erkennen gibt — auch die Salz- und Kreatininentleerungsversuche, in dem der Natrium-, Kalium-, Chlor- bzw. Kreatiningehalt des Urins der zuvor kastrierten Tiere im Laufe der fünfstündigen Beobachtungszeit im Verhältnis zu den Werten der intakten Kontrollen nicht nennenswert verändert war.

Die Versuche sprechen also eindeutig dafür, dass die nach der Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht infolge Fehlens des Testosterons zur Entstehung gelangt.

7. Gonadotrophe Hormone

Es besteht kein Grund anzunehmen, dass die gonadotropen Hormone (FSH, LH oder ICSH bzw. LTH) im Wasserhaushalt eine besondere Rolle innehaben, da es unwahrscheinlich ist, dass sie die renale Exkretion des Wassers direkt, d. h. unabhängig von der Mobilisation der Ovarial- bzw. der Testishormone, beeinflussen. Ihre eventuelle Wirkung kommt offenbar über die Freisetzung der sexuellen Steroide zur Entfaltung; dass aber die Applikation der Sexualsteroiden bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren die Antidiurese nicht zum Verschwinden brachte und die Intensität der diuretischen Reaktion bei intakten Ratten nicht modifizierte, hatten wir im Laufe der in den vorigen Kapiteln besprochenen Untersuchungen erwiesen. Auch die mit einer Hyperproduktion des gonadotropen Hormons einhergehende Kastration verursachte keine nennenswerte Veränderung im Wasserstoffwechsel. Es liegen Angaben vor (649), die dafür sprechen, dass auch bei trächtigen Ratten die diuretische Reaktion vollkommen normal abläuft, wenn die Tiere oral Leitungswasser einverleibt erhalten.

Über eine Rolle des dritten gonadotropen Hormons, des luteotropen Hormons, im Wasserhaushalt haben wir Angaben in der uns zugänglichen Literatur nicht gefunden, doch lässt die Beobachtung, dass die über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tiere auch weiter LTH sezernieren und gleichzeitig bei oraler Wasserbelastung — ähnlich wie die hypophysektomierten — Wasser retinieren, darauf schließen, dass dem LTH in der Regulation des Wasserhaushaltes eine besondere Bedeutung nicht zukommt.

Wir selbst haben Untersuchungen über den Wasserhaushalt bei mit gonadotropem Hormon behandelten Tieren nicht angestellt, doch scheint auf Grund der erwähnten Befunde die nach vorangegangener Hypophysektomie in Erscheinung tretende Antidiurese nicht das Ergebnis des Fehlens der gonadotropen Hormone zu sein.

8. Schilddrüsenhormon

Die Schilddrüsenhormone haben einen mannigfaltigen und beträchtlichen Einfluss auf den Wasserstoffwechsel. Es ist bekannt, dass nach Verabreichung von Schilddrüsenextrakt — Thyroxin — die Menge des entleerten Urins steigt (167, 168, 337, 424, 490, 583, 657, 756). Nicht nur die renale Exkretion des Wassers, sondern auch die Natriumausscheidung ist erhöht. Bei Tieren mit Diabetes insipidus bewirkt es eine weitere Steigerung der Polyurie (589, 1106). Unter gewissen Bedingungen setzt es den Gehalt des Serums an antidiuretischem Hormon herab (1052) und bietet einen Schutz gegen die bei starker Wassereinfuhr zur Entwicklung gelangende Wasserintoxikation (168, 490, 1161). Von grosser Bedeutung sind die Untersuchungen von HEINBECKER,

TABELLE 41

Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatinientleerung bei mit Wasser, bzw. mit 0,9%iger NaCl-Lösung belasteten intakten und kastrierten Ratten

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium-Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatinmenge (mg/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	Leitungswasser	10	177,5 ±10,8*	5,1±0,3	28,1 ±4,2	16,2 ±3,3	20,8 ±2,7	144,2 ±24,6	84,5 ±5,6	109,7 ±15,7	2,3 ±0,3	0,76 ±0,21
II.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	189,0 ±13,1	3,6±0,5	166,7 ±10,9	32,0 ±4,2	169,9 ±22,1	580,3 ±75,9	115,4 ±14,5	549,4 ±74,0	5,5 ±0,5	0,85 ±0,28
III.	Kastriert	Leitungswasser	10	174,0 ±6,1	5,0±0,3	41,0 ±8,9	17,0 ±2,8	42,3 ±11,4	195,4 ±38,2	81,7 ±11,6	196,6 ±52,7	2,5 ±0,3	0,88 ±0,18
IV.	Kastriert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	178,5 ±6,2	3,7±0,4	155,6 ±14,3	27,7 ±2,6	157,6 ±10,5	552,8 ±47,6	100,0 ±10,6	565,5 ±46,9	5,8 ±0,3	0,63 ±0,14
* Mittelfehler					I/II.	0,02>P>0,01	P<<0,001	P<0,01	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05
					I/III.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					II/IV.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
					III/IV.	0,02>P>0,01	P<0,001	0,02>P>0,01	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05

Wahrscheinlichkeit:

WHITE und ROLF (615), die beim Studium des Wasserhaushaltes total-hypophysektomierter Hunde fanden, dass Thyreoideaerreichung die Antidiurese aufhebt und sogar eine Polyurie entstehen lässt. GILLMAN und GILBERT (509) wiederum untersuchten den Wasserhaushalt hypophysektomierter Affen und sahen, dass Thyroxin die Wasserretention nicht aufhebt, die diuretische Wirkung des Cortisons aber zu steigern vermag. Mehrere Angaben sprechen auch dafür, dass im Falle von Diabetes insipidus Exstirpation der Schilddrüse eine hochgradige Besserung in der Störung des Wasserhaushaltes herbeiführt; bei solchen Tieren bzw. Menschen ist die entleerte Urinmenge erheblich vermindert, Verabreichung von Thyreoideaextrakt bringt jedoch erneut Polyurie zustande (59, 106, 108, 134, 425, 430, 589, 613, 691, 725, 914, 1106, 1146, 1324, 1421). Erheblich lässt auch die durch Hypophysenvorderlappenextrakt verursachte Polyurie nach, wenn zuvor die Schilddrüse der Tiere entfernt wird. Thyreoidektomie ist auch von günstigem Einfluss auf die experimentelle Ascites (203, 252, 1092). Thyreoideaextrakt kann ferner eine mässige renotrophe Wirkung entfalten: er mehrt das Nierengewicht (768, 908, 1323) und fördert die Entwicklung der kompensatorischen Hypertrophie der kontralateralen Niere bei einseitig nephrektomisierten Tieren (1161). Bei Kranken mit schwerem Myxödem ist einigen Angaben zufolge (256, 1161) bei oraler Wasserbelastung die diuretische Reaktion gehemmt oder verzögert. Diese Beobachtung hat aber von anderen Autoren nicht bestätigt werden können (132, 787, 1005, 1309), da bei Menschen mit fortgeschrittener Hypothyreose und hypothyreotischen Ratten nach oraler Leitungswasserzufuhr eine Wasserdiurese vollkommen normaler Intensität beobachtet wurde. Es wurde auch ein Fall mitgeteilt (19), wo hochgradige Hypothyreose und Diabetes insipidus gleichzeitig und nebeneinander bestanden.

Der Funktionszustand der Schilddrüse kann im Wasserhaushalt des Organismus Veränderungen über verschiedene Mechanismen herbeiführen. Es handelt sich dabei um ein ziemlich kompliziertes Problem, das heute noch als ungelöst zu betrachten ist. HARE und Mitarbeiter (589) nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen an Hunden mit Diabetes insipidus für eine zweifache Wirkung der Schilddrüsenhormone Stellung: die Thyreoideaextrakte heben einerseits die glomeruläre Filtration und setzen ausserdem die tubuläre Reabsorption des Wassers herab. PAPPEN und Mitarbeiter (1057) sahen bei Myxödem-Kranken eine Minderung der glomerulären Filtration und der die Nieren durchströmenden Blutmenge. Bei mit Trijodthyronin behandelten adipösen Kranken beobachteten andere Autoren (1052) eine Herabsetzung der Aldosteronentleerung und eine erhöhte glomeruläre Filtration, sowie Vermehrung der die Nieren durchströmenden Blutmenge und des kreisenden Plasmas. Auch für die direkte renale Wirkung der Schilddrüsenhormone sprechen mehrere Angaben. So wurde nachgewiesen, (56, 348, 550, 587, 869, 870, 1083, 1353, 1354, 1477), dass sie die Sauerstoffkonsumption der Nieren steigern und die Zahl der funktionellen Nephronen vermehren (583). Neben ihrer auf die Nieren gerichteten direkten Wirkung steigern sie den STH-Gehalt der Hypophyse (1297) und setzen die Suszeptibilität des Organismus dem antidiuretischen Hormon gegenüber herab (589, 1416). Ihre Beziehungen zum ADH werden auch durch andere Befunde (441, 743, 1257) bekräftigt. So erfährt nach operativer oder chemischer Thyreoidektomie die mit der Produktion der sogenannten Hinterlappenhormone in Beziehung zu bringende neurosekretorische Funktion des Hypothalamus eine Änderung: im Zwischenhirn kommt es zu einer gesteigerten Mobilisation des GOMORI-positiven neurosekretorischen Material und gleichzeitig ist eine Hemmung der Speicherung der Kolloidkügelchen zu beobachten (441).

Mehrere neuere Befunde sprechen dafür, dass die auf den Wasserstoffwechsel ausgeübte Wirkung der Schilddrüsenhormone — wenigstens teilweise — unter Zwischen-schaltung der Nebennieren zur Geltung kommt. Es ist seit langem geklärt und als wohlbekannt zu betrachten, dass nach Verabreichung von Thyreoideaextrakten Nebennierenhypertrophie eintritt (307, 349, 423, 534, 894, 920, 1230, 1352, 1362). Histologisch ist Verbreiterung der Rindensubstanz und Vergrößerung der Rindenzellen festzustellen. Unter solchen Umständen scheinen auch grössere Mengen Nebennierenrindensteroides gebildet zu werden (359). Operative und chemische Thyreoidektomie dagegen haben eine Verminderung der Rindenfunktion zur Folge (71, 371, 459, 534, 658, 811, 845, 962, 1471, 1472). Und da die Hormone der Nebennierenrinde den Wasserstoffwechsel in entscheidender Weise beeinflussen — hierauf werden wir später noch zurückkommen —, ist es wohl vorstellbar, dass die von den Schilddrüsenhormonen auf den Wasserhaushalt entfaltete Wirkung auf dem Wege über die Nebennieren — durch Mobilisierung der Rindensteroides — stattfindet. Eine Stütze für diese Annahme bilden jene Versuche (490, 1225), die den Nachweis erbrachten, dass die nach Thyreoideaextraktapplikation sonst in Erscheinung tretende Polyurie ausbleibt, wenn zuvor die Nebennieren oder die Hypophyse der Tiere entfernt werden. (Nach unserer Meinung entbehrt dieser Versuch insofern der Beweiskraft, als die Nebennierenrindensteroides auch eine permissive Rolle erfüllen können. Es ist nämlich vorstellbar, dass für das Zustandekommen der diuretischen Wirkung nur die Anwesenheit der Rindensteroides erforderlich ist und der Effekt nicht von den infolge der Verabreichung des Thyreoideaextraktes mobilisierten Nebennierenrindensteroides hervorgerufen wird.)

Wir selbst haben Untersuchungen über die auf den Wasserhaushalt entfaltete Wirkung der Schilddrüsenhormone wiederholt angestellt. In unserem ersten Versuch erhielten intakte und seit mehreren Wochen hypophysektomierte Ratten vier Tage hindurch täglich 500 mg Thyroxin subkutan, und am vierten Tage der Hormonbehandlung wurde dann nach dem üblichen, schon geschilderten Verfahren der Wasserhaushalt der Tiere analysiert. In der zweiten Versuchsreihe wurde anstatt Thyroxin Thyreoideaextrakt (0,04 g/100 g Körpergewicht 24 Stunden, bzw. unmittelbar vor der oralen Wasserbelastung) gereicht.

Die Ergebnisse dieser beiden Versuchsreihen sind an den Tabellen 42 und 43 dargestellt, aus denen erhellt, dass sich unter den angewandten Versuchsbedingungen hinsichtlich des Wasserhaushaltes sowohl das Thyroxin, als auch der Thyreoideaextrakt als unwirksam erwies: bei den intakten Tieren war nämlich die Intensität der diuretischen Reaktion nicht wesentlich verändert, während bei den hypophysektomierten trotz der Behandlung die Wasserretention auch weiter anhielt.

In weiteren Versuchen haben wir den Wasserhaushalt thyreoidektomierter Tiere studiert. Die Operation erfolgte in Äthernarkose zumindest zwei Wochen vor den Wasserstoffwechselversuchen. Es zeigte sich — wie an Tabelle 44 ersichtlich —, dass bei oraler Wasserbelastung die thyreoidektomierten Tiere im wesentlichen ähnliche Mengen Urins entleerten wie die nicht operierten Kontrollen und eine Antidiurese in der thyreoidektomisierten Gruppe nicht zur Entstehung gelangte. Ein nennenswerter Unterschied in der Summations-Urinentleerung zwischen operierten und intakten Gruppen war auch dann nicht zu beobachten, wenn die Tiere anstatt Leitungswasser physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Tabelle 45 versanschaulicht die Ergebnisse bezüglich der Salz- und Kreatininentleerung der seit mehr als zwei Wochen thyreoidektomierten Tiere. (Die angewandten Methoden wurden schon weiter oben beschrieben. Die Beobachtungszeit erstreckte sich

TABELLE 42

Wirkung von Thyroxin auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	10	171,5 ±6,0*	6,13±0,31	} P>0,05
II.	Intakt	Thyroxin	10	183,0 ±4,7	6,38±0,21	
III.	Hypophysektomiert	—	10	154,5 ±4,9	2,30±0,34	} P>0,05
IV.	Hypophysektomiert	Thyroxin	10	151,5 ±5,1	2,46±0,37	

* Mittelfehler

TABELLE 43

Wirkung von Thyreoidea-Extrakt auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	10	187,0 ±6,6*	6,41±0,22	} P>0,05
II.	Intakt	Thyreoidea-Extrakt	10	140,0 ±5,6	6,17±0,23	
III.	Hypophysektomiert	—	10	175,0 ±10,4	2,34±0,27	} P>0,05
IV.	Hypophysektomiert	Thyreoidea-Extrakt	10	160,5 ±7,4	2,72±0,30	

* Mittelfehler

auch hier auf fünf Stunden.) Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininrentleerung der thyreoidektomierten Tiere sich weder nach der Wasser-, noch nach der Kochsalzlösung-Belastung wesentlich von der der intakten Kontrollen unterschied.

Wir konnten also im Laufe dieser Untersuchungen — im Gegensatz zu den Angaben anderer Autoren — im Wasserhaushalt der Ratten keine so gut reproduzierbaren und

TABELLE 44

Summations-Urinentleerung thyreoidektomierter Ratten nach oraler Belastung mit Wasser, bzw. 0,9% iger NaCl-Lösung

Nr	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Oral verabreichte Flüssigkeit	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	23	183,0 ±9,5*	Leitungswasser	6,81±0,31	I/II. P<0,001
II.	Intakt	12	202,9 ±10,6	0,9% ige NaCl-Lösung	3,37±0,68	I/III. P>0,05
III.	Thyreoidektomiert	14	179,3 ±4,9	Leitungswasser	6,36±0,12	II/IV. P>0,05
IV.	Thyreoidektomiert	18	171,7 ±7,9	0,9% ige NaCl-Lösung	3,63±0,27	III/IV P<<0,001

* Mittelfehler

charakteristischen Abweichungen nachweisen, die entschieden auf die im funktionellen Zustand der Schilddrüse eingetretenen Veränderungen hätten zurückgeführt werden können. Es taucht natürlich die Frage auf, wie diese abweichenden Resultate zu erklären sind. Zunächst wäre am ehesten daran zu denken, dass die von uns angewandten Hormonpräparate nicht von der entsprechenden Wirkung waren. Diese Annahme kann aber verworfen werden, weil die Wirkung der benutzten Hormone auch an Hand der Untersuchung anderer Parameter analysiert worden war und sowohl das Thyroxin, als auch der Thyreoideaextrakt sich in diesen Versuchen als effektiv erwies. (Bei den behandelten Tieren kam es zur Vergrößerung der Nebennieren, Rückgang des Serum-Cholesterinniveaus und Erhöhung der Stoffwechselwerte. Demnach waren auch die angewandten Hormondosen nicht zu niedrig bemessen.) Bekannt ist ferner dass das Thyroxin seine Wirkung erst nach einer gewissen Latenzperiode entfaltet (338, 340, 557, 886). Auch die zu kurze Behandlungsdauer kann nicht für das Ausbleiben der Polyurie verantwortlich gemacht werden, da im Verlauf von vier Tagen die in Verbindung mit der Hormonzufuhr zur Entwicklung gelangenden Abweichungen bereits mit Sicherheit manifest werden. Zu erwähnen ist noch, dass wir ausser den angeführten Dosen auch kleinere und grössere Thyroxin- und Thyreoideaextraktgaben zur Anwendung gebracht hatten. Diese Versuche beschränkten sich allerdings auf eine geringere Zahl von Tieren, doch zeigten die Ergebnisse, dass weder toxisch hohe, noch kleinere Gaben im Wasserstoffwechsel der intakten oder hypophysektomierten Tiere verwertbare Abweichungen hervorrufen.

Somit scheint die Einverleibung von Schilddrüsenhormonen — zumindest bei Ratten — nicht unter allen Umständen Polyurie zu verursachen. Die bei den intakten Ratten erhaltenen negativen Ergebnisse dürften am ehesten damit zu erklären sein, dass die oral wasserbelasteten Ratten auch ohne jegliche Behandlung reichlich Urin entleeren und die Schilddrüsenhormondarreichung die Intensität der diuretischen Reaktion schon nicht mehr zu steigern vermag. Der die renale Exkretion des Wassers steigernde Effekt dieser Hormone ist offenbar kein so ausgesprochener, als dass ihre

TABELLE 45

Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung bei mit Wasser, bzw. mit 0,9%-iger NaCl-Lösung belasteten intakten und thyreoidektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge ml		
						Na	K	Cl	Na	K	Cl				
I.	Intakt	Leitungswasser	10	177,5 ±10,8*	5,1±0,3	28,1 ±4,2	16,2 ±3,3	20,8 ±2,7	144,2 ±24,6	84,5 ±5,6	109,7 ±15,7	2,3 ±0,3	0,76 ±0,21		
II.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	189,0 ±13,1	3,6±0,5	166,7 ±10,9	32,0 ±4,2	169,9 ±22,1	580,3 ±75,9	115,4 ±14,5	549,4 ±74,0	5,5 ±0,5	0,85 ±0,28		
III.	Thyreoid-ektomiert	Leitungswasser	10	168,0 ±18,6	6,0±0,2	32,1 ±5,6	12,7 ±2,1	32,5 ±2,6	197,7 ±38,5	79,1 ±13,3	190,3 ±18,6	2,8 ±0,4	0,70 ±0,20		
IV.	Thyreoid-ektomiert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	170,0 ±5,3	3,7±0,3	116,2 ±9,9	24,6 ±2,0	144,8 ±8,0	437,8 ±61,1	92,7 ±11,4	535,5 ±48,1	4,8 ±0,4	0,61 ±0,08		
* Mittelfehler					I II III IV Wahrscheinlichkeit:	I/II.	0,02>P>0,01	P≪ 0,01	P<0,01	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P>0,05
						I/III.	0,05>P>0,02	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05
						II/IV.	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
						III/IV.	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P≪ 0,001	P<0,01	P>0,05	P<0,001	P<0,01	P>0,05

Wahrscheinlichkeit:

eventuelle diuretische Wirkung unter den angewandten Versuchsbedingungen zur Geltung kommen könnte. (Möglicherweise wäre bei mässiger hydrierten Ratten nach Einfuhr von Thyreoideaextrakt oder Thyroxin eine erhöhte Urinentleerung zu erreichen, doch sind wir dieser Frage nicht nachgegangen.)

Bei der Verabreichung der erwähnten Schilddrüsenhormone blieb aber die Polyurie im Anschluss an die orale Wasserbelastung nicht nur bei den intakten Tieren — gegenüber den Kontrollen — aus. Die entleerte Urinmenge war — in Übereinstimmung mit den Angaben von BRUNNER und Mitarbeitern (177) — auch bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren nicht vermehrt: es war auch weiterhin eine Wasserretention zu verzeichnen. Das Ausbleiben des diuretischen Effektes bei hypophysektomierten Tieren ist unseres Erachtens am ehesten damit zu erklären, dass solche Ratten schon nicht mehr über eine entsprechend funktionstüchtige Nebennierenrindenkapazität verfügen. Die Korrelationen zwischen Nebennierenrinde bzw. Schilddrüse und Wasserstoffwechsel haben wir nicht analysiert, nehmen aber auf Grund der Literaturangaben, sowie unserer später zu erörternden eigenen Untersuchungen an, dass die Polyurie verursachende Wirkung der Schilddrüsenpräparate an das Vorhandensein einer funktionstüchtigen Nebennierenrinde gebunden ist. Im Sinne unserer Auffassung spielen die Nebennierenrindenhormone im diuretischen Effekt der Schilddrüsenpräparate nur eine sogenannte permissive Rolle. Die Schilddrüsenhormone selbst dürften es sein, die bei Anwesenheit der Nebennieren die Urinmenge erhöhen, und wir halten es für unwahrscheinlich, dass sie den Wasserstoffwechsel indirekt, durch Mobilisation der Rindensteroiden, beeinflussen.

Unsere Befunde sprechen also dafür, dass in der Hervorrufung der nach vorangegangener Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese das Fehlen der Schilddrüsenhormone keine primäre Rolle spielt; diese Feststellung wird durch die bei mit Thyroxin und Thyreoideaextrakt behandelten, seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten gesammelten Beobachtungen und unsere Versuche an thyreoidektomierten Tieren gleichermassen unterstützt. Zu betonen ist aber, dass wir nur den Wasserhaushalt von Ratten analysiert haben und so selbstverständlich aus diesen Ergebnissen entschiedene Schlüsse auf die Verhältnisse bei anderen Tierarten und beim Menschen nicht zulässig sind. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass bei anderen Tieren die nach der Hypophysektomie zu beobachtende Störung im Wasserhaushalt — wie mehrere Angaben in der Literatur vermuten lassen — durch Schilddrüsenhormone günstig zu beeinflussen ist. Es ist vorstellbar, dass in Verbindung mit dem Wasserhaushalt die Wirkung der Schilddrüsenhormone bei den verschiedenen Tierarten in unterschiedlicher Weise zur Geltung kommt. Diesbezüglich scheint die Ratte zu den resistenteren Tierarten zu gehören. In der Tat stammt der grössere Teil jener Daten, die über eine Polyurie nach Verabreichung von Schilddrüsenhormonen berichten, nicht von Beobachtungen an oral wasserbelasteten Ratten. Dies beweisen auch die Untersuchungen von GALE und Mitarbeitern (474), die beim Studium des Wasserhaushaltes stielädiierter und hypophysektomierter Ratten fanden, dass bei diesen Tieren Trijodthyroninverabreichung die Wasseraufnahme nicht erhöhte.

9. Thyreotropes Hormon

Die auf den Wasserhaushalt ausgeübte Wirkung des thyreotropen Hormons kommt höchstwahrscheinlich über die Schilddrüse zur Entfaltung und es besteht kein Grund zu der Annahme, dass es die renale Exkretion des Wassers unabhängig von der Mobilisation der Schilddrüsenhormone auch unmittelbar beeinflusst. Wir selbst haben

Versuche mit Verabreichung von thyreotropem Hormon nicht angestellt, da aber bei thyreoidektomierten Tieren (es ist allgemein bekannt, dass unter solchen Umständen die Sekretion des thyreotropen Hormons gesteigert ist) nach oraler Wasserbelastung die Intensität der diuretischen Reaktion nicht verändert war, nehmen wir an, dass dieses Hormon in der Regulation des Wasserhaushaltes eine direkte Rolle nicht spielen kann. Unterstützt wird diese Vermutung auch durch die Beobachtung von OBERDISSE und TÖNNIS (1943), die sahen, dass bei Anwesenheit von aus dem Hypophysenvorderlappen ausgehenden und mit gesteigerter Sekretion des thyreotropen Hormons einhergehenden azidophilen Adenomen eine Polyurie nicht zustande kommt. Die Frage einer eventuellen direkten, von der Schilddrüse unabhängigen Wirkung ist natürlich nur an thyreoidektomierten Tieren zu studieren, da ja bei den über eine intakte Schilddrüse verfügenden Ratten die Wirkung des TSH über die Schilddrüse zur Entfaltung kommt. Über Untersuchungen aber, in denen die Wirkung des thyreotropen Hormons auf den Wasserhaushalt an thyreoidektomierten Tieren studiert worden wäre, haben wir in der uns zugänglichen Literatur keine Angaben gefunden und auch wir haben Versuche in dieser Richtung nicht angestellt.

In den vorherigen Kapiteln war von unseren Versuchen die Rede, die zeigten, dass Einverleibung von Thyreoideaextrakt oder Thyroxin die Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere nicht aufhob. Auf Grund dieser mehrfach reproduzierten Ergebnisse kommt unseres Erachtens die auf die Hypophysektomie folgende Wasserretention — wenigstens bei Ratten — nicht infolge des Fehlens des die Schilddrüsenhormone freisetzenden TSH zur Entstehung.

10. Parathormon

Mehrere Beobachtungen (14, 232, 570) sprechen dafür, dass bei Menschen im Falle einer gesteigerten Funktion der Parathyreoidea eine mit Vasopressin nicht beeinflussbare Polyurie zustande kommt. Die entleerte Urinmenge ist auch bei Tieren nach Parathormondarreichung vermehrt (379, 1041, 1151) und das Konzentrationsvermögen der Niere wird eingeengt. Die Untersucher der Frage führen die diuretische Wirkung auf die herabgesetzte tubuläre Reabsorption des Wassers zurück (388, 449, 638). Die zwischen Parathyreoiden und Wasserhaushalt bestehenden Beziehungen verfügen heute bereits über eine umfangreiche Literatur (1411), die Besprechung des Problems würde aber den Rahmen der vorliegenden Monographie hinausgehen.

Wir selbst haben Versuche mit Parathormon nicht angestellt. Es scheint aber unwahrscheinlich, dass das Fehlen dieses Hormons in der Herforrufung der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese eine Rolle spielen könnte. Hierbei denken wir vor allem an unsere bei thyreoidektomierten Tiere gesammelten Beobachtungen. Bekanntlich ist bei Ratten die Exstirpation der Schilddrüse mit der Entfernung der Parathyreoiden verbunden. (Die Thyreoidektomie entspricht im wesentlichen einer Thyreo-Parathyreoidektomie.) Unter solchen Umständen kam aber nach unseren Untersuchungen im Anschluss an die orale Wasserbelastung eine Wasserretention nicht zur Entstehung. (Erschwert wird die Beurteilung der Frage dadurch, dass bei Ratten häufig auch in schilddrüsenfernen Gebieten gelegene akzessorische Parathyreoiden vorkommen, weshalb schwer zu beweisen ist, ob nach den typischen Operationen die Parathyreoiden tatsächlich fehlen.) Die Annahme, dass in der Entstehung der bei hypophysektomierten Tieren nach oraler Wasserbelastung auftretenden Antidiurese das Fehlen des Parathormons der ätiologische Faktor wäre, wird auch

durch die allgemeinhin akzeptierte Meinung nicht unterstützt, dass die Funktion der Parathyreoiden unabhängig von der Anwesenheit der Hypophyse ist (365, 386, 1060, 1375, 1417). Es ist nämlich bekannt, dass das Parathormon auch bei hypophysektomierten Tieren weiter produziert wird. Nach unseren Beobachtungen (787) kommt eine Wasserretention selbst in Fällen von mit schwerer Tetanie einhergehender Hypoparathyreose nicht zustande.

11. Nebennierenrindenhormone

Heute sind die Literaturangaben, welche auf die Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Wasserhaushalt hinweisen, bereits unübersehbar. Auf die Möglichkeit der zwischen ihnen bestehenden innigen Zusammenhänge ist schon vor Jahrzehnten — zu Beginn der ersten experimentellen Arbeiten betreffs der Nebennierenrindenfunktion — von verschiedener Seite aufmerksam gemacht worden, und es steht auch ausser Zweifel, dass dieses Forschungsgebiet in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt ist. Dies wird durch nichts besser bewiesen als durch den Umstand, dass über diesen wichtigen Themenkreis alljährlich mehrere hundert Mitteilungen erscheinen. Die grosse Zahl der mitgeteilten Arbeiten zeigt aber auch, dass die Untersuchungen der wechselseitigen Wirkungen von Rindensteroiden und Wasserstoffwechsel noch zu keinem Abschluss gekommen sind.

Die Literatur über die Zusammenhänge zwischen Nebennierenrinde und Wasserhaushalt in ihrer vollen Ausdehnung zu schildern, ist sozusagen unmöglich und wir müssen uns damit begnügen, auf die in den letzten Jahren erschienenen Sammelarbeiten (345, 487, 488, 711, 840, 893, 1099, 1234, 1411, 1446) bzw. auf die Monographien von FÖLDI und SZABÓ (451), KERPEL-FRONIUS (739) und PETERS (1073) hinzuweisen. Ohne auf Einzelheiten näher einzugehen, wollen wir nur einige wichtiger erscheinende Feststellungen erwähnen.

Es ist kaum zu bezweifeln, dass die Nebennierenrindenhormone in der Regulation des Wasserhaushaltes des Organismus eine bedeutende Rolle einnehmen. Diese Feststellung trifft aber auch umgekehrt zu: im Gleichgewichtszustand des Wasserstoffwechsels eingetretene Verschiebungen sind auch von weitgehendem Einfluss auf die Funktion der Nebennierenrinde (781–783, 1029). ROWNTREE und SNELL (1184) teilten schon im Jahre 1931 mit, dass bei Addison-Kranken nach oraler Wasserbelastung die renale Exkretion des eingeführten Wassers protrahiert ist, d. h. eine Wasserretention zur Entstehung gelangt. Diese Beobachtungen sind seither von verschiedenen Autoren (81, 602, 770, 803, 892, 922, 923, 1156, 1214, 1258, 1265, 1444) an menschlichem Material und adrenaletomierten Tieren gleichermassen bekräftigt worden. Es wurde auch nachgewiesen, dass Cortison-, Desoxycorticosteronazetat- und Aldosteronverabreichung auch die Antidiurese adrenaletomierter Tiere und Addison-Kranker aufhebt (222, 401, 488, 537, 553, 555, 1068, 1314) und bei wasserbelasteten intakten Ratten — im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren — die diuretische Reaktion steigert (317, 401, 489, 540, 804, 1054, 1133, 1242, 1266). Von günstigem Einfluss sind die Rindensteroid bei experimentellen Wasserintoxikationen. Mehrere Autoren stellten nämlich fest, dass die adrenaletomierten Ratten weit stärker zur Wasservergiftung neigen (122, 485, 486, 489, 496, 499, 1149); Einfuhr von Nebennierenrindenhormonen gewährt einen gewissen Schutz gegen dieses typische, nach Einverleibung grosser Wassermengen zur Entwicklung gelangende Syndrom (121, 122, 399, 486, 1132, 1133, 1331, 1334). Adrenaletomie wiederum hat einen günstigen Einfluss auf die Aszites von Versuchstieren und Kranken mit Leberzirrhose (61, 295, 580, 929, 1304). Nach WINTER und INGRAM

(1439) ruft DOCA-Verabreichung Verschlimmerung des Diabetes insipidus hervor. Auch wir (787) sahen, dass bei Kranken mit Diabetes insipidus Cortison und Prednisolon die Polyurie steigerten. Einen schlagenden Beweis für die zwischen Nebennierenrinde und Wasserhaushalt bestehenden Zusammenhänge liefern jene Untersuchungen, nach denen der Diabetes insipidus aufhört oder zumindest weitgehend nachlässt, wenn die Nebennieren der Tiere entfernt werden (47, 240, 692, 729). Auch wir konnten nachweisen, dass bei stiellädierten Ratten Adrenalektomie Regression der Polyurie bewirkt (839). Erwähnenswert ist ferner unsere Beobachtung (839), derzufolge bei zuvor bilateral adrenalektomierten Ratten im Falle von Hypophysenstielzertrümmerung eine Polyurie nicht zur Entwicklung gelangt. Verschiedene Autoren berichten, dass bei an Hypopituitarismus leidenden bzw. hypophysektomierten Menschen nach Cortisondarreichung eine intensive Polyurie auftritt (481, 632, 676, 979, 1159, 1278, 1313). Das Cortison (Nebennierenrindenextrakte) vermag auch die Antidiurese hypophysektomierter Tiere zu normalisieren (177, 509, 710); nach mehreren Autoren kommt der infolge progredierenden Unterganges der Adenohypophyse „zurückentwickelte“ Diabetes insipidus auf die Wirkung der Cortison- und ACTH-Behandlung erneut zum Aufflammen (227, 310, 632, 647, 709, 979, 1447). Einen überzeugenden Beweis für die Wichtigkeit der Rolle der Nebennierenrindenhormone in der Regulation des Wasserhaushaltes liefern auch die Untersuchungen von GALE und Mitarbeitern (474), die beim Studium des Wasserstoffwechsels hypophysenstiellädierten und hypophysektomierter Ratten fanden, dass ACTH-Zufuhr die spontane Wasseraufnahme der operierten Tiere wesentlich erhöht. Erwähnt zu werden verdienen schliesslich auch die Versuche, im Laufe derer nach längere Zeit fortgesetzter Desoxycorticosteron- und Cortisonverabreichung ein mit Polyurie und Polydipsie einhergehendes Diabetes insipidus-artiges Syndrom zur Beobachtung kam (819, 996, 1010, 1021, 1111, 1274, 1329, 1439).

Wir erwähnten, dass nicht nur die Rindensteroidoide den Wasserstoffwechsel beeinflussen, sondern die in der Homeostase des Wasserhaushaltes eintretenden Veränderungen rückwirkend auch die Funktion der Nebennierenrinde beeinflussen. So ist festgestellt worden (783, 1029), dass Einführung grosser Mengen Leitungswassers eine Steigerung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achsenaktivität zeitigt. Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür (68, 671, 782), dass bei Dehydration, starken Dursten und Exsikkation erhebliche Verschiebungen in der Funktion der Nebenniere resultieren. Vor allem können, wie allgemein bekannt, gewisse Elektrolyte (Natrium, Kalium) die Sekretion der Nebennierenrindenhormone — in erster Linie des Aldosterons — beträchtlich verändern (65, 67, 68, 244, 245, 308, 374, 375, 523, 786, 835, 899, 1174, 1270). Mehrererseits hat man auch bei Diabetes insipidus Zeichen angetroffen, die für eine gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde sprechen (48, 568).

Die angeführten Daten dürften zur Genüge beweisen, dass zwischen der Nebennierenrinde und dem Wasserhaushalt tatsächlich innige funktionelle Beziehungen bestehen und so kann als erwiesen gelten, dass im Falle Fehlens oder herabgesetzter Funktion der Nebennieren eine Antidiurese zur Entstehung kommt und ferner Einfuhr der Rindensteroidoide eine Steigerung der renalen Wasserexkretion bewirkt. In dieser Hinsicht stimmen die Literaturangaben im wesentlichen überein, ein grosses Problem bedeutet dagegen die Frage, welcher Mechanismus, bzw. welche Mechanismen der auf den Wasserstoffwechsel gerichteten Wirkung der Nebennierenrindenhormone zugrundeliegen. Diese Frage ist trotz der zahlreichen auf diesem Forschungsgebiet erschienenen Arbeiten heute noch absolut nicht geklärt und aus den widersprechenden Ergebnissen eine einheitliche Erklärung oder entschiedene Schlussfolgerungen ableiten zu wollen, ist unmöglich.

Die Rindensteroiden können ihre Wirkung auf den Wasserhaushalt auf verschiedenen Wegen entfalten. Nach einigen Angaben wird nach Entfernung der Nebennieren oder Hypofunktion derselben die intestinale Absorption des Wassers langsamer (1072, 1258), welche Veränderung durch Verabreichung von Rindenhormonen zu beheben ist; Corticoide bewirken übrigens auch bei intakten Tieren eine Steigerung der Absorption des Wassers (1072). Dieser Mechanismus kann aber in der Hervorrufung der nach vorangegangener Adrenalektomie oder Hypophysektomie auftretenden Antidiurese schon deshalb keine entscheidende Rolle spielen, weil im Falle einer herabgesetzten Nebennierenrindenfunktion verschiedene Autoren eine normale intestinale Wasserresorption fanden (481, 482, 487, 1165). (Unsere eigenen Untersuchungen betreffs der Wasserresorption haben wir im zweiten Teil dieser Monographie schon erörtert.) Mehrere Angaben deuten darauf hin, dass die Nebennierenrinde den Gleichgewichtszustand des Wasserstoffwechsels auch durch Änderung der Verteilung des Wassers im Organismus beeinflussen kann (556, 1328). Es ist nachgewiesen worden, dass bei Nebenniereninsuffizienz der Blutdruck und die Menge der extrazellulären Flüssigkeit nachlässt und das Wasser intrazellulär vermehrt ist (285, 464, 596—598, 1072). Desoxycorticosteronazetat- bzw. Cortisonverabreichung haben eine entgegengesetzte Wirkung und führen zur Expansion des extrazellulären Räumes (483). Adenalektomie hat eine Erhöhung des Wassergehaltes in den Geweben zur Folge (283, 1018, 1263, 1264, 1388), während die kreisende Blutmenge abnimmt (598, 600, 1332, 1464). Diese Veränderungen sind mit Rindensteroiddarreichung zu verhüten (159, 224, 854, 858, 1072, 1330, 1336). Man hat auch festgestellt, dass nach Einfuhr von DOCA die kreisende Blutmenge erhöht ist (21, 230, 231, 1110, 1330). Die Nebennierenrindenhormone sind aber nicht nur auf die Verteilung des Wassers, sondern auch auf die der Elektrolyte von Einfluss (146, 233, 463, 697, 698, 1072, 1327, 1335). Es ist nämlich bekannt, dass in Verbindung mit DOCA-, Aldosteron- bzw. Cortisonverabreichung der Natriumgehalt der Muskulatur steigt, die Kaliumkonzentration aber nachlässt (236, 284, 287, 363, 542, 559, 594, 759, 1459). Die in der Verteilung der Elektrolyte eintretenden Veränderungen können natürlich auch den Wasserhaushalt beeinflussen. Nach vorangegangener Adrenalektomie wird das Natrium in gesteigerten Mengen mit dem Urin entleert, während das Kalium infolge der verminderten Ausscheidung im Organismus angereichert wird (597—599, 728, 880, 885, 1001, 1333, 1428). Nach Darreichung von Rindensteroiden ist eine Natriumretention und gesteigerte Kaliumexkretion zu beobachten (53, 312, 479, 862, 876, 878, 987—989, 1012, 1095, 1177, 1300), was mit einer quantitativen Veränderung der Elektrolytzusammensetzung im Blut und in den Geweben einhergeht (287, 489, 599, 728, 1333). Da die Natriumretention mit Wasserretention und Neigung zu Ödemen einhergehen kann, kann das diuretische Vermögen der Rindenhormone durch das Ausmass der Natriumretention — als konditionierendem Faktor — bis zu einem gewissen Grade beeinflusst werden. Obwohl mehrere Autoren (485, 486, 489, 922, 923, 1148) zwischen der auf den Wasser- und den Elektrolytstoffwechsel ausgeübten Wirkung der Rindenhormone scharf unterscheiden und für die Entstehung der Wasserdiurese und der Natriumretention verschiedene Mechanismen verantwortlich machen (eine Stütze für diese Auffassung bildet Feststellung, dass bei oral wasserbelasteten Tieren das Natriumretention bewirkende DOCA bzw. Aldosteron unter Umständen ebenfalls diuretisch wirksam ist (495, 553, 1132, 1133)), müssen wir doch zu dem Schluss kommen, dass die diuretische Wirkung der Rindenhormone, bzw. die Intensität des Effektes bis zu einem gewissen Grade auch von dem auf die Elektrolytentleerung bzw. auf ihre Verteilung im Organismus entfalteten Einfluss abhängt. Dieser Problemenkreis ist äusserst kompliziert und heute noch als ungeklärt zu betrachten. Jedenfalls ist es un-

wahrscheinlich, dass die Verschiebungen im Wasser- und Elektrolytverhältnis des Organismus den primären ätiologischen Faktor in der Hervorrufung der nach der Adrenalektomie bzw. Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese darstellen.

Die entscheidende Rolle der Nebennierenrindenhormone in der Regulation des Wasserstoffwechsels wird von verschiedenen Autoren mit ihrer auf die Nieren gerichteten Wirkung erklärt. Man hat beobachtet, dass bei Nebennierenrindeninsuffizienz die glomeruläre Filtration und die die Nieren durchströmende Blutmenge verringert ist (148, 482, 484, 489, 595, 1275, 1341, 1404). Ähnliche Abweichungen in der renalen Hämodynamik kommen auch bei adrenalektomierten Tieren zustande (484, 1069, 1445). DOCA-, Aldosteron- und Cortisonbehandlung dagegen normalisieren die in der renalen Zirkulation eingetretenen pathologischen Verschiebungen (183, 482, 1069, 1152, 1275, 1276) und bewirken bei intakten Tieren sowie bei Menschen eine Erhöhung der glomerulären Filtration (361, 541, 868, 970, 980, 1069, 1113, 1152). Die Rindensteroidoide scheinen aber die Funktion der Nieren nicht nur durch Veränderung der renalen dynamischen Verhältnisse, sondern auch durch ihre auf die Tubuliepithelzellen selbst entfaltete, direkte Wirkung zu beeinflussen (148, 332, 980). Zahlreiche Untersuchungen weisen nämlich darauf hin, dass in Verbindung mit der Einverleibung der Rindenhormone eine Hemmung der tubulären Wasserreabsorption eintritt (147, 148, 489, 502, 1054, 1266, 1439, 1473). Der nähere tubuläre Angriffspunkt ist nicht bekannt; erwähnt seien jedoch die Untersuchungen von NIORD und Mitarbeitern (1040), die die diuretische Fähigkeit von ACTH und Cortison mit einer Inhibition der Carboanhydrase in den Epithelzellen der Nierenkanälchen erklären. Cortisonzufuhr vermag auch den Sauerstoffverbrauch der Nieren zu erhöhen (654).

Die Wasserstoffwechselwirkung der Nebennierenrindenhormone wird verschiedenerseits mit den in der Funktion des ADH-Systems zustande gekommenen Verschiebungen in Zusammenhang gebracht. SILVETTE und BRITTON (1266, 1267) stellten als erste die Hypothese auf, dass der Gleichgewichtszustand des Wasserhaushaltes durch den physiologischen Antagonismus zwischen Nebennierenrindensteroiden und antidiuretischem Hormon gesichert wird. Die entgegengesetzte Wirkung dieser Hormone auf die renale Wasserexkretion ist seither von mehreren (239, 489, 631) bekräftigt worden. Nach dieser Ansicht kommt im Falle von Nebennierenrindeninsuffizienz bzw. Adrenalektomie die Wasserretention infolge der die tubuläre Wasserreabsorption begünstigenden Wirkung des antidiuretischen Hormons zustande, und die Nebennierenrindensteroidoide rufen deshalb Polyurie hervor, weil sie die Freisetzung und oder den renalen Effekt des ADH hemmen. Für diese Theorie spricht, dass nach der Adrenalektomie der Gehalt des Blutes und Urins an antidiuretischem Wirkstoff vermehrt ist (58, 120, 123, 837, 931, 993), nach Rindensteroidapplikation aber die Menge des im Blute nachweisbaren antidiuretischen Stoffes abnimmt (881). Ein interessantes Problem ist, wie die nach Adrenalektomie bzw. nach Verabreichung von Rindensteroiden in der Verteilung des antidiuretischen Hormons zu beobachtenden Verschiebungen zustande kommen. Ohne die Literatur dieser Frage eingehender berühren zu wollen sei bemerkt, dass beim Fehlen der Nebennieren einerseits in den Geweben — vor allem in Leber und Nieren — die Inaktivierung des ADH herabgesetzt ist (117–119, 515), andererseits kommt es im Hypothalamus-Neurohypophysensystem zu Abweichungen (gesteigerte Mobilisation des Neurosekrets, histologische Veränderungen in den Ganglienzellen des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, die eine gesteigerte Funktion — in funktionell-morphologischem Sinne — anzeigen, Verminderung des Gehaltes an antidiuretischem Wirkstoff in Hypothalamus und Hypophyse [215, 369, 779, 783, 784, 837, 917, 918]), die eine gesteigerte Sekretion des ADH vermuten

lassen. In früheren Versuchen hatten wir nachgewiesen, dass Einfuhr grosser Cortisongaben unter gewissen Umständen die Produktion des antidiuretischen Hormons zu hemmen vermag (775). Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch DINGMANN und Mitarbeiter (332, 335). Manchen Angaben zufolge antagonisieren die Rindensteroiden auch die vom antidiuretischen Hormon auf die Nierentubuli ausgeübte Wirkung (489, 881, 1246, 1278). Obzwar die letzteren Angaben durch die Beobachtungen anderer Autoren (216, 868, 1071) bzw. durch unsere früheren Versuche keine Bekräftigung erfahren (wir vermochten die antidiuretische Wirkung der Hinterlappenhormonpräparate bei oral wasserbelasteten Ratten mit Cortison nicht aufzuheben), ist es doch wahrscheinlich, dass zwischen der Wasserhaushaltwirkung des antidiuretischen Hormons und den Rindensteroiden auch in renaler Beziehung ein Zusammenhang besteht. Es wurde nämlich nachgewiesen, dass bei adrenaletomierten Tieren die Pitressinempfindlichkeit der Nieren gesteigert ist (123, 884). Unter solchen Umständen bewirken auch kleinere Adiuretingaben eine intensivere und längere Zeit anhaltende Diuresehemmung.

Wie überzeugend auch die funktionellen Beziehungen zwischen ADH-System und Nebennierenrindensteroiden beweisenden Befunde sein mögen, müssen wir uns doch dahingehend äussern, dass in der Hervorrufung der bei adrenaletomierten und hypophysektomierten Ratten im Anschluss an die orale Leitungswasserbelastung zu beobachtenden Antidiurese das antidiuretische Hormon keine entscheidende Rolle spielen kann, denn die Analyse des Wasserhaushaltes hypophysenstiellädierten und an Diabetes insipidus leidender Ratten hatte gezeigt, dass sich nach oraler Leitungswasserzufuhr nach Adrenaletomie eine Wasserretention entwickelt. Bekannt ist nämlich — und auch wir haben es nachgewiesen —, dass die hypophysenstiellädierten Ratten über eine mobilisierbare Reserve an ADH nicht verfügen (807). Mit der eventuellen Rolle des antidiuretischen Hormons in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese haben wir uns schon im zweiten Teil der vorliegenden Monographie beschäftigt. Wir erwähnten, dass bei hypophysektomierten Tieren infolge der Hyperplasie des Stielstumpfes ein neues, neurohypophysenähnliches Gewebe entstehen kann. Diese morphologische Abweichung ist auch in funktioneller Hinsicht bedeutungsvoll, da bei den Ratten mehrere Wochen nach der Entfernung der Hypophyse erneut eine Sekretion des antidiuretischen Hormons einsetzen kann. So besteht also eigentlich auch bei den hypophysektomierten Ratten die Möglichkeit, für die Hervorrufung der Wasserretention das antidiuretische Hormon verantwortlich zu machen (in noch höherem Masse besteht diese Möglichkeit bei den adrenaletomierten Tieren, bei denen eine Hyperadiuretinämie nachweisbar ist). Es ist also nicht mit Sicherheit auszuschliessen, dass in der Aufrechterhaltung der nach der Hypophysektomie bzw. Adrenaletomie zu beobachtenden Wasserretention neben anderen Mechanismen eventuell auch das antidiuretische Hormon beteiligt ist, dennoch sprechen wir auf Grund der im zweiten Teil dieser Monographie erörterten Feststellungen, sowie unserer im Laufe der Analyse des Wasserhaushaltes der hypophysenstiellädierten und adrenaletomierten Ratten gemachten Beobachtungen dem antidiuretischen Hormon eine wesentliche Rolle nicht zu.

Die angeführten Daten dürften bewiesen haben, dass zwischen der Nebennierenrindenfunktion und dem Gleichgewichtszustand des Wasserhaushaltes in der Tat innige Beziehungen bestehen. Somit kann ausdrücklich die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, dass die nach der Hypophysektomie auftretende Antidiurese auf die verminderte Hormonsekretion der Nebennieren zurückzuführen ist, mit anderen Worten: das ACTH wäre der diuretische Wirkstoff der Adenohypophyse und somit das

Fehlen dieses Hormons verantwortlich dafür, dass es bei hypophysektomierten Tieren nach oraler Leitungswasserbelastung zur Wasserretention kommt. Es erschien nun lohnend, den Wasserstoffwechsel der hypophysektomierten Ratten nach Einverleibung von Rindensteroiden zu verfolgen und zwar um so mehr, als auf Grund der angeführten Daten nicht endgültig entschieden ist, auf welche Weise der funktionelle Zustand der Hypophysen-Nebennierenrindenachse die renale Exkretion des Wassers beeinflusst.

In unseren eigenen Experimenten untersuchten wir zunächst, ob bei oral wasserbelasteten, intakten bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten Cortison- bzw. DOCA-Verabreichung Veränderungen in der entleerten Urinmenge verursacht. Als Methode bedienten wir uns des schon geschilderten Verfahrens (die Tiere erhielten 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser per os, die entleerte Urinmenge wurde acht Stunden hindurch stündlich registriert und die Ergebnisse als „Summations-Urinentleerung“ bewertet.) Vom Cortison (Adreson, Organon) wurden täglich 10 mg/Ratte, und vom DOCA 2,5 mg/Ratte täglich subkutan injiziert. Die Wasserstoffwechselversuche wurden im Falle der Cortison-Verabreichung am vierten und im Falle der DOCA-Medikation am zweiten Behandlungstage angesetzt.

Die Ergebnisse sind an Tabelle 46 und 47 dargestellt. Aus Tabelle 46 geht hervor, dass Cortisonbehandlung in der Summations-Urinentleerung intakter Ratten keine wesentliche Veränderung auslöste, ein erheblicher Unterschied machte sich dagegen in der entleerten Urinmenge von cortisonbehandelten und unbehandelten hypophysektomierten Ratten bemerkbar.

TABELLE 46

Wirkung von Cortison auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	10	197,0 ±1,5*	6,26±0,20	} P>0,05
II.	Intakt	Cortison	10	162,5 ±4,0	6,67±0,17	
III.	Hypophysektomiert	—	10	151,5 ±4,7	2,54±0,39	} P<<0,001
IV.	Hypophysektomiert	Cortison	10	136,0 ±7,0	8,35±0,36	

* Mittelfehler

mierten Ratten bemerkbar. Während nämlich bei den mit Cortison nicht behandelten, operierten Tieren nach oraler Leitungswasserbelastung eine hochgradige Antidiurese zu beobachten war, kam bei den cortisonbehandelten, hypophysektomierten Ratten während der Beobachtungsdauer eine ausgesprochene diuretische Reaktion zustande: diese Tiere entleerten noch mehr Urin als die intakten Kontrollen. (Bemerkt sei, dass wir diesen Versuch mehrmals wiederholt haben und die Resultate stets reproduzierbar waren. In einigen Versuchen kam allerdings bei den intakten Tieren nach

der Cortisonverabreichung eine Polyurie zur Entwicklung. In anderen Fällen dagegen sahen wir, dass die Summations-Urinentleerung der cortisonbehandelten, hypophys-ektomierten Tiere die Werte der intakten Ratten nicht wesentlich überschritt. Die diuretische Reaktion konnte aber mit Cortison bei allen hypophysektomierten Ratten normalisiert werden).

Tabelle 47 veranschaulicht die nach DOCA-Behandlung im Wasserstoffwechsel eingetretenen Veränderungen. Wie ersichtlich, hob — in Übereinstimmung mit den Befunden von SELYE und BASSETT (1242) auch das Desoxycorticosteronacetat bei

TABELLE 47

Wirkung von Desoxycorticosteronacetat auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	10	152,5 ±5,0*	6,15±0,28	P>0,05
II.	Intakt	Doca	10	168,5 ±6,4	5,70±0,20	
III.	Hypophys-ektomiert	—	10	148,3 ±4,9	2,11±0,33	P<<0,001
IV.	Hypophys-ektomiert	Doca	10	157,0 ±8,4	5,19±0,13	

* Mittelfehler

seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten—die nach oraler Leitungswasserbelastung auftretende Antidiurese auf: die diuretische Reaktion wurde im wesentlichen normalisiert. Wir konnten auch feststellen, dass DOCA-Gaben in der Summations-Urinentleerung intakter Tiere unter den angewandten Versuchsbedingungen keine wesentliche Veränderung herbeiführte.

In weiteren Versuchsreihen haben wir die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininleerung der cortisonbehandelten intakten bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten verfolgt. (Die vier Tage hindurch subkutan mit Tagesgaben von 10 mg/Ratte Cortison behandelten Tiere erhielten 50% ihres Körpergewichtes entsprechende Mengen Leitungswasser peroral. Der Versuch dauerte fünf Stunden. Die zur Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininbestimmung benutzten Methoden wurden bereits beschrieben. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 48 zusammengefasst. Wie ersichtlich, war bei den oral mit Leitungswasser hydrierten intakten Ratten nach der Cortisonbehandlung die entleerte Urin- und Elektrolytmenge leicht oder mässig erhöht, während der Na/K-Quotient sowie die binnen fünf Stunden entleerte Kreatininmenge nicht nennenswert verändert war. Ausgesprochene Abweichungen ergaben sich im Falle der unbehandelten und der cortisonbehandelten hypophysektomierten Tiere,

indem bei den letzteren die entleerte Urinmenge, die untersuchten Elektrolyte und die Kreatininmenge stark vermehrt war.

Die bei den cortisonbehandelten hypophysektomierten Tieren beobachtete, gesteigerte Kreatininentleerung deutete auf eine erhöhte glomeruläre Filtration der Ratten unter solchen Verhältnissen hin. Da diese gut reproduzierbare Veränderung auch hinsichtlich des Mechanismus der im Anschluss an die Hypophysektomie eintretende Antidiurese bzw. der Cortisonwirkung verwertbar sein kann, schien es lohnend, auch die glomeruläre Filtration der cortisonbehandelten hypophysektomierten Tiere mit Hilfe des Clearance-Verfahrens zu studieren. Zu diesem Zweck wählten wir die Methode der LOTSPEICHschen (892) exogenen Kreatininclearance. Die Ergebnisse — siehe Abbildung 59 — zeigen, dass bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren infolge der Cortisonbehandlung die Minutendiurese und die exogene Kreatininclearance gleichermassen erhöht waren.

In weiteren Versuchen haben wir die Summationsurinentleerung bilateral adrenaletomierter Ratten studiert, die mit Leitungswasser, physiologischer Kochsalzlösung bzw. mit 2%iger Natriumchloridlösung belastet wurden. (Auch als Trinkflüssigkeit erhielten diese Tiere Leitungswasser oder 0,9- bzw. 2%ige NaCl-Lösung ad libitum gereicht.) Die Summationsurinentleerung wurde unter Benutzung der üblichen und schon geschilderten Methode im Anschluss an die Operation zwei Wochen hindurch täglich registriert. Wie Abbildung 60 zeigt, entwickelte sich bei den adrenaletomierten Ratten allmählich eine Antidiurese. Am ausgeprägtesten war die Wasserretention bei denjenigen Ratten, die Leitungswasser bzw. 2%ige Kochsalzlösung erhalten hatten. Bei den mit physiologischer Kochsalzlösung belasteten Tieren war die Urinmenge gegenüber der der nicht operierten Kontrollen relativ mässig verringert. Auch der Allgemeinzustand der in diese Gruppe gehörenden operierten Ratten schien ein besserer. (Von den leitungswasserbelasteten adrenaletomierten Tieren gingen während der zweiwöchigen Beobachtungsperiode mehrere zugrunde, während die, welche physiologische Kochsalzlösung zu Trinken erhalten hatten, fast alle am Leben blieben. An den Tabellen sind nur die durchschnittlichen Summations-Urinentleerungswerte jener Tiere eingetragen, die auch nach zwei Wochen noch lebten.)

Unsere Untersuchungen sprechen eindeutig dafür, dass die funktionelle Kapazität der Nebennierenrinde in der Regulation des Wasserstoffwechsels eine entscheidende Rolle spielt. Bei adrenaletomierten Ratten entwickelt sich nämlich im Falle oraler Wasserbelastung eine typische Antidiurese, und Einverleibung von Rindensteroiden verursacht unter gewissen Umständen Polyurie. Die Nebennierenrindenhormone heben auch die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren beobachtete Wasserretention auf. Auf Grund unserer Ergebnisse scheint der Schluss berechtigt, dass in der Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie beobachteten Antidiurese vor allem der herabgesetzten Funktion der ACTH-Nebennierenrindenachse Bedeutung zukommt. Was den Mechanismus der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese betrifft, wünschen wir hier die Frage, ob die bei den hypophysektomierten bzw. adrenaletomierten Tieren zur Entwicklung gelangende Wasserretention auf die gleichen ätiologischen Faktoren zurückzuführen ist, nicht zu diskutieren; es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass in ihrem Zustandekommen teils auch voneinander abweichende Faktoren mit am Werke sind (so ist nach der Adrenaletomie z. B. der Adiuretingehalt des Blutes erhöht, während nach der Hypophysektomie ein Hyperadiuretinismus nicht nachweisbar ist usw.) und wir wollen nur bemerken, dass nach unseren Untersuchungen die beobachteten Abweichungen in der renalen Hämodynamik bei der Hervorrufung der Wasserretention nicht ausser acht gelassen werden dürfen.

Wirkung von Cortison auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

[illegible]

Abbildung 59.

Exogen Kreatinin-Clearance bei intakten,
hypophysektomierten, bzw. Cortison-behandelten
hypophysektomierten Ratten

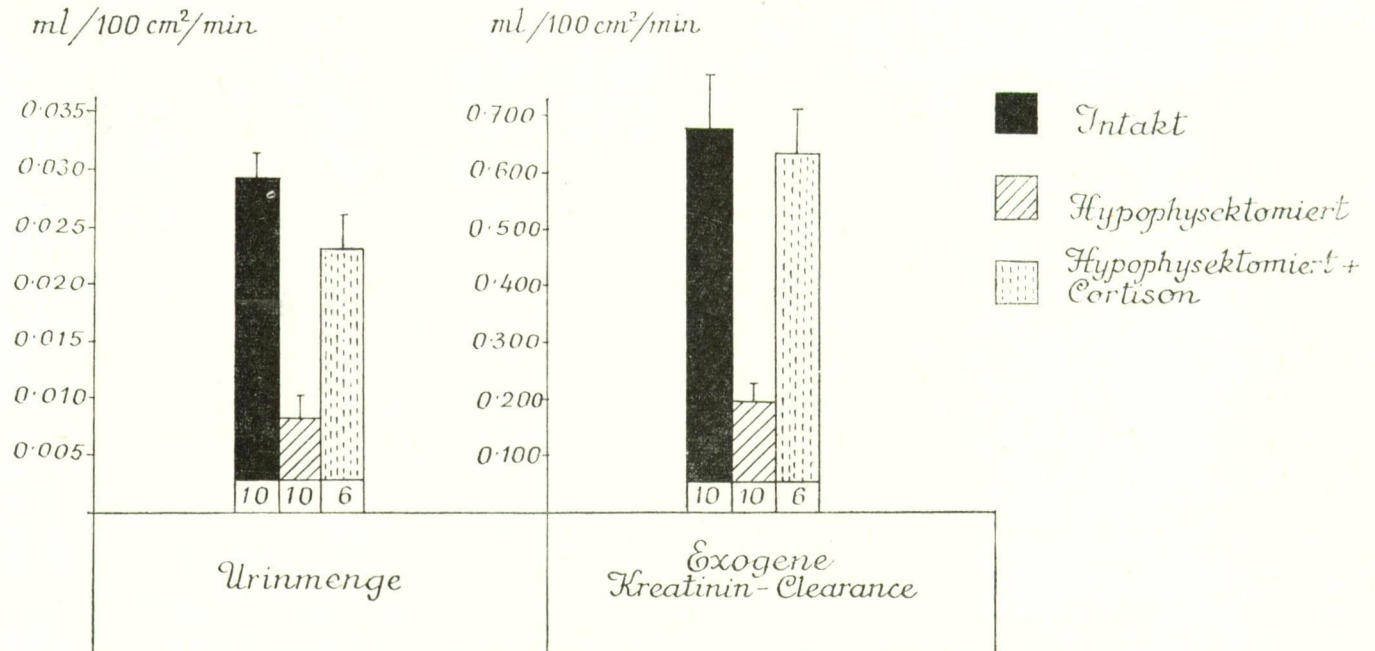
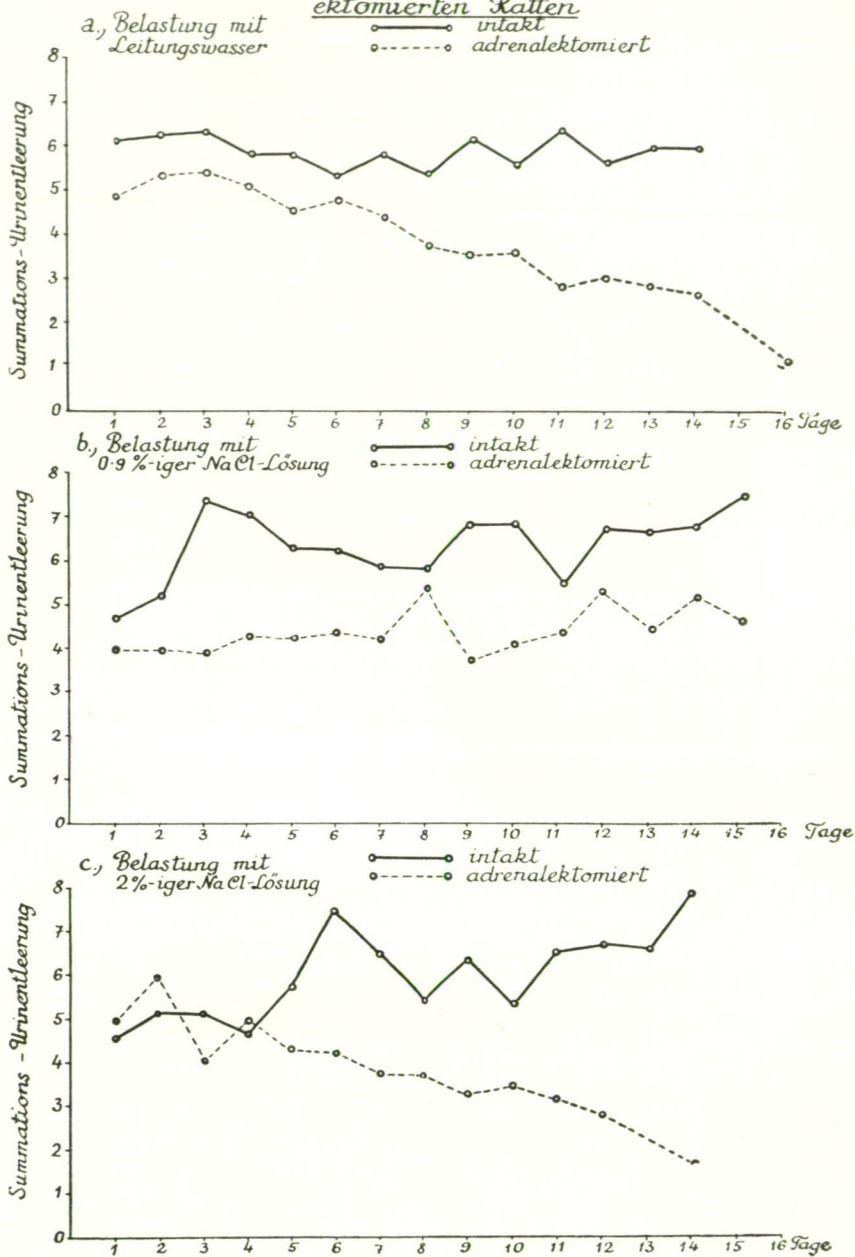


Abbildung 60.
Summations-Urinentleerung bei mit Leitungswasser, 0.9%-iger
bzw 2 %-iger NaCl-Lösung belasteten intakten und adrenal-
ektomierten Ratten



Möglicherweise kann auch der die Antidiurese aufhebende Effekt des Cortisons über diesen Mechanismus zur Geltung kommen, da es bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren nicht nur die Minutendiurese steigert, sondern auch die glomeruläre Filtration normalisiert.

Die Bedeutung der Verminderung der glomerulären Filtration in der Hervorrufung der auf die Hypophysektomie folgenden Oligurie wird auch von KLEEMANN und Mitarbeitern (751) betont. Der günstige Einfluss des Cortisons ist aber in erster Linie darauf zurückzuführen, dass in Verbindung mit der Einfuhr der Corticoide die Reabsorption des Wassers in den distalen Tubuli behindert ist (748). Die Hemmung der Wasserreabsorption verursacht dann Polyurie. Hinsichtlich der Auffassung von KLEEMANN und Mitarbeitern (748, 751) können wir auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nicht Stellung nehmen, doch ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass der diuretische Effekt des Cortisons neben den in der renalen Hämodynamik hervorgerufenen Veränderungen auch über die auf die Tubuli gerichtete direkte Wirkung zur Geltung kommt.

12. ACTH

Im wesentlichen erübrigt es sich, die zwischen dem ACTH und dem Wasserstoffwechsel bestehenden Zusammenhänge in einem eigenen Kapitel zu behandeln, liegt es doch auf der Hand, dass das in den letzten Jahren so ausgiebig untersuchte Hormon der Hypophyse seine Wirkung auf den Wasserhaushalt durch Zwischenschaltung der Nebennierenrinde, durch Mobilisierung der Corticosteroide entfaltet. Wir haben nämlich keinen Grund, anzunehmen, dass ACTH die Urinentleerung auch unabhängig von den Nebennieren, d. h. unmittelbar beeinflusst. (Die Frage der direkten Wirkung wäre natürlich nur an adrenaletomierten Tieren zu untersuchen. Derartige Versuche haben wir nicht angestellt und über Bemühungen in dieser Richtung enthält auch die uns zur Verfügung stehende Literatur keine Angaben. Die Tatsache aber, dass bei den gesteigerten Mengen ACTH sezernierenden, bilateral adrenaletomierten Tieren eine Wasserretention zur Beobachtung gelangt, schliesst im wesentlichen die direkte, in Unabhängigkeit von den Nebennieren zur Geltung kommende diuretische Wirkung des ACTH aus.) Aus diesen Überlegungen folgt auch, dass ACTH-Verabreichung die bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zu beobachtende Antidiurese aller Wahrscheinlichkeit nach — ähnlich wie das Cortison — aufzuheben imstande ist. Ein Versuch in dieser Richtung schien auf jeden Fall angezeigt.

Die Ergebnisse unserer diesbezüglichen Untersuchungen demonstriert Tabelle 49. (Auch in diesen Versuchsreihen bedienten wir uns der üblichen und schon beschriebenen Methode. Der Urin der mit 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser hydrierten Tiere wurde acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse als Summations-Urinentleerung bewertet. Vom ACTH (Cortrophine Z, Organon) gelangten vier Tage hindurch täglich je 5,0 E/Ratte subkutan zur Anwendung. Der Wasserstoffwechselversuch wurde am vierten Tage der Hormonbehandlung angesetzt.) Die Tabelle lässt feststellen, dass ACTH-Gaben die Urinmenge der intakten Tiere nicht wesentlich veränderten, bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten aber die Antidiurese aufhörte und erneut eine diuretische Reaktion auftrat. (In einigen Fällen erhielten die seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere Exachtin (Richter). Auch dieses Präparat hatte Normalisierung der diuretischen Reaktion zur Folge. Neben der Vermehrung der Urinmenge war auch die Elektrolyt- und Kreatininentleerung erhöht.)

TABELLE 49

Wirkung von ACTH auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	---	14	179,6 ±9,6*	7,09±0,19	P>0,05
II.	Intakt	ACTH	12	132,9 ±2,3	7,90±0,38	
III.	Hypophys-ektomiert	---	13	149,2 ±10,8	2,23±0,47	P<<0,001
IV.	Hypophys-ektomiert	ACTH	11	123,3 ±7,3	7.03±0,28	

* Mittelfehler

Diese Versuche haben also gezeigt, dass auf die Wirkung der ACTH-Darreichung die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nach oraler Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese aufhört und eine normale diuretische Reaktion zur Entwicklung gelangt. Diese Ergebnisse berechtigen unseres Erachtens zu dem Schluss, dass in der Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese dem ACTH-Mangel eine bedeutende Rolle zuzusprechen ist.

13. Nebennierenmark-Hormone

Es ist bekannt, dass die Exkretion der Nebennierenmarkhormone nicht der Steuerung der Hypophyse untersteht (1060, 1375). Daher mutet es äusserst unwahrscheinlich an, dass in der Hervorrufung der nach vorangegangener Hypophysektomie beobachteten Antidiurese Adrenalin oder Noradrenalin eine Rolle spiele. Die Catecholamine werden nämlich auch nach der Entfernung der Hypophyse weiter produziert (364, 902, 903).

Abgesehen von diesen Überlegungen ist es aber wohl kaum zu bezweifeln, dass die Hormone des Nebennierenmarks den Wasserstoffwechsel weitgehend beeinflussen. Von einer Besprechung der reichen, weitverzweigten und Widersprüche enthaltenden Literatur dieser Frage wollen wir absehen und nur bemerken, dass nach manchen Autoren das Adrenalin über diuretische (24, 317, 344, 400, 493, 506, 538, 602, 661), und nach anderen (150, 151, 832, 945, 1081) über antidiuretische Fähigkeiten verfügt. Es wurde nachgewiesen, dass das Adrenalin ADH mobilisiert (944, 945) und andererseits wird berichtet, dass es die Freisetzung des antidiuretischen Hormons hemmt (1385). Die Ursache für die widersprechenden Angaben dürfte darin zu suchen

sein, dass die angewandten Versuchsbedingungen, die verabfolgten Hormondosen sowie die Auswertung in den einzelnen Untersuchungen nicht die gleichen waren. Soviel aber ist mit Sicherheit festzustellen, dass die Catecholamine in der renalen Hämodynamik beträchtliche Veränderungen bzw. Verschiebungen verursachen (131, 1007, 1285, 1411).

Wir selbst haben die eventuelle Wirkung des Adrenalins auf den Wasserstoffwechsel nur wenig studiert. Im ersten Teil dieser Monographie war schon die Rede von jenen Versuchen, in denen wir nachwiesen, dass bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten bzw. bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Tieren die bei oraler Wasserbelastung in Erscheinung tretende Antidiurese durch Adrenalingaben nicht aufgehoben wird. In einem anderen Versuch sahen wir, dass — wie Tabelle 50 zeigt — im Einklang mit den Befunden von GAUNT und Mitarbeitern

TABELLE 50

Wirkung der Nebennieren-Demedullation auf die Summations-Urinentleerung von Ratten

Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	10	186,0 ±11,6*	6,27±0,23	} P>0,05
Demedulliert	10	172,0 ±4,6	6,12±0,26	

* Mittelfehler

(493) die bei demedullierten, aber über eine intakte Hypophyse verfügenden Ratten die Intensität der nach oraler Wasserbelastung zur Entwicklung gelangenden diuretischen Reaktion sich nicht wesentlich von der der Kontrollen unterschied. (Aus diesem Versuch können Schlüsse — gleich welcher Art — nur mit Vorbehalt abgeleitet werden, da bekanntlich nach Entfernung der Nebennieren ein Adrenalin-Noradrenalinmangel nicht auftritt (380, 1002). Auch die extraadrenalen chromaffinen Gewebe vermögen nämlich Catecholamine zu produzieren.)

Die angeführten Daten und unsere eigenen Untersuchungen deuten also darauf hin, dass sich die nach der Hypophysektomie entwickelnde Antidiurese nicht infolge Mangels an Nebennierenmarkhormonen herausbildet.

14. Thymus

In zahlreichen Versuchen hat man aus der Thymusdrüse eine hormonartige Substanz zu extrahieren, bzw. die endokrinen Folgen der Thymektomie aufzudecken getrachtet, ohne jedoch einheitliche und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Heute scheint daher der Standpunkt am ehesten akzeptabel, dass wir über ein erwiesenes Thymushormon noch nicht verfügen (581, 669, 713, 1387, 1410).

Was die Beziehungen zwischen Wasserstoffwechsel und Thymus betrifft, liegen überzeugende Untersuchungsreihen, die eine Beteiligung der Thymusdrüse im Wasserhaushalt mit Sicherheit beweisen könnten, nicht vor und auch wir haben dieses Problem nicht studiert. Unsicher scheint auch die Frage, ob die Thymusdrüse der Lenkung der Adenohypophyse untersteht oder nicht.

Die angeführten Daten lassen die Annahme irgendeines Zusammenhanges zwischen der bei hypophysektomierten Tieren nach oraler Wasserbelastung zu beobachtenden Antidiurese und dem hypothetischen Hormon (bzw. Hormonen) der Thymus nicht als berechtigt erscheinen.

15. Corpus pineale

Die Beziehungen des Corpus pineale zu den Funktionen der Hypophyse, seine Rolle im Wasserstoffwechsel, die Wirkung seiner Hormone und seine eventuelle Rolle in den endokrinen Korrelationen sind heute noch ungeklärt (581, 669, 713, 745, 1387, 1410). Ohne experimentelle Untersuchungen ist auch die Frage nicht zu beantworten, ob das Corpus pineale in der Hervorrufung der im Anschluss an die Hypophysektomie auftretenden Antidiurese eine Bedeutung zukommt.

Grosses Aufsehen erregten in den letzten Jahren die Untersuchungen von FARRELL (411–414, 416), der bei Hunden Zertrümmerung der Corpus pineale-Region vornahm und fand, dass so der Aldosterongehalt des aus der Nebenniere abfliessenden venösen Blutes verringert ist. Mit aus dem Corpus pineale hergestellten Extrakten vermochte er eine gesteigerte Aldosteronsekretion hervorzurufen. Diese Versuche veranlassten FARRELL zur Aufstellung der Hypothese, dass das Corpus pineale ein Adrenoglomerulotropin genanntes Trophhormon erzeugt und durch dieses die Funktion der aldosteronerzeugenden Zellen reguliert und stimuliert. Die Versuche FARRELLS haben auch wir an Hand eigener Untersuchungen — allerdings unter Benutzung einer abweichenden Methode — bekräftigen können (799). Wir sahen nämlich, dass aus humanen Corpus pineale mit Azeton gewonnene Extrakte die Aldosteronproduktion von Rattennebennierenrindenschnittchen *in vitro* signifikant erhöhen. (Erwähnt sei, dass die Beziehungen zwischen Corpus pineale und Aldosteronsekretion noch nicht geklärt sind. Neuerdings sprechen mehrere Beobachtungen dafür, dass das aldosteronotrophe Hormon nicht im Corpus pineale, sondern in der Niere gebildet wird (66, 205, 206, 289, 290, 293, 501, 1014, 1365, 1366). In der Regulation der Aldosteronsekretion spielt höchstwahrscheinlich auch der Hypothalamus eine Rolle (413, 478, 895, 1032, 1116).)

Nachdem das Aldosteron in der Regulierung des Wasserhaushaltes einen bedeutenden Faktor darstellt (wir erwähnten, dass mit DOCA-Gaben die Antidiurese der hypophysektomierten Tier zu beheben ist), würde es auf Grund der obigen Ergebnisse lohnen zu untersuchen, ob die aus dem Corpus pineale hergestellten aldosteronotroph wirksamen Extrakte den Wasserhaushalt von seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten beeinflussen. Angaben über derartige Versuche haben wir in der uns zugänglichen Literatur nicht angetroffen.

Wir selbst haben die Beziehungen zwischen Corpus pineale und Wasserhaushalt nicht analysiert und können so bzgl. der Frage, ob in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie auftretenden Antidiurese die eventuellen Hormone des Corpus pineale eine Rolle spielen können, keinen entschiedenen Standpunkt einnehmen. Untersuchungen, welche diese Vermutung wahrscheinlich machen würden, sind uns nicht bekannt.

16. MSH

Es besteht kein Grund, anzunehmen, dass die auf die Hypophysektomie folgende Antidiurese infolge Fehlens des MSH zustande käme. Das Hormon des Zwischenlappens ist nämlich auf den Wasserstoffwechsel ohne Einfluss. Nach SULZBERGER (1320) sind die aus dem Zwischenlappen bereiteten Extrakte antidiuretisch wirksam, doch ist die Diuresehemmung in diesen Fällen eher damit zu erklären, dass die verwendeten Stoffe nicht gereinigt waren und eventuell auch Vasopressin enthielten (258, 455, 830).

Wir haben die Wirkung des MSH auf den Wasserhaushalt nicht studiert. Die von GROSS (258) mit gereinigten MSH-Präparaten angestellten Versuche aber haben überzeugend bewiesen, dass seine Verabreichung im Wasser- und Elektrolytstoffwechsel nennenswerte Veränderungen nicht hervorruft. Gegen eine eventuelle diuretische Wirkung des MSH spricht auch, dass bei verminderten Funktion der Nebennieren die MSH-Sekretion gesteigert ist, gleichzeitig aber — wie schon erwähnt — eine ausgesprochene Antidiurese zu beobachten ist (703, 1259).

17. Oxytocin

Mehrere Angaben sprechen dafür, dass das Oxytocin sowohl bei Menschen, als auch bei verschiedenen Tierarten eine diuretische Wirkung entfaltet (85, 327, 456, 457, 1208, 1411). Es wurde auch nachgewiesen, dass es neben der Vermehrung der Urinmenge auch die Natrium- und Kaliumentleerung steigert (15, 57, 176, 179, 259, 262, 263, 659, 821, 823, 1203, 1209, 1361).

Der Mechanismus der diuretischen und saluretischen Wirkung des Oxytocins ist nicht geklärt (165). Die nach seiner Verabreichung im Wasserhaushalt zustandekommenden Abweichungen führen einzelne Autoren auf die Veränderungen in der renalen Hämodynamik zurück (311, 607, 608), während andere sie mit einem direkten tubulären Angriffspunkt erklären (263, 823). Nach HOLMES (654) bewirkt es Nachlassen der renalen Sauerstoffkonsumption. PETERS (1070) nimmt an, dass in der Hervorrufung der diuretischen Wirkung des Oxytocins auch die Nebennierenrindenhormone mitbeteiligt sind. Diese Hypothese gründet sich auf Versuche, in denen er nachwies, dass Cortisonvorbehandlung die nach Oxytocindarreichung zur Entwicklung gelangende Polyurie beträchtlich zu steigern vermag. Die Untersuchungen von CROXATTO und ZAMORANO (265) deuten darauf hin, dass der diuretische und saluretische Effekt bei hypophysektomierten Ratten nicht zur Geltung kommt (85, 178, 354, 571, 1394).

Ungeachtet dessen, welche Faktoren in der diuretischen Wirkung des Oxytocins am Werke sein mögen, schien es doch lohnend, dieses Hormon bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten anzuwenden. Die Versuche wurden in der üblichen und schon erörterten Weise vorgenommen. (Die Ratten erhielten 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser bzw. physiologische Natriumchloridlösung. Die Urinmenge wurde acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse als Summations-Urinentleerung gebucht. Das Oxytocin erhielten die Ratten zu Beginn des Versuches, bzw. nach Ablauf von vier Stunden subkutan injiziert, und zwar in zwei verschiedenen Gaben: die eine Gruppe bekam Dosen von 50 mE und die andere 100 mE/100 g Körpergewicht.) Die Ergebnisse veranschaulichen Tabelle 51 und 52.

Tabelle 51 lässt feststellen, dass bei den leitungswasserbelasteten, intakten Ratten — im Verhältnis zu den unbehandelten Kontrollen — auf die Wirkung der Oxytocinbehandlung die Summations-Urinentleerung mässig erhöht war. Bei den hypophyse-

TABELLE 51

Wirkung von Oxytocin auf die Summations-Urinentleerung von mit Leitungswasser belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Intakt	2×0,5 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung Körpergewicht	13	181,2±5,8*	6,03±0,13	I/II.	P<0,01
II.	Intakt	2×50 mE Oxytocin/100 g Körpergewicht	11	185,9±5,2	7,18±0,31		
III.	Intakt	2×1000 mE Oxytocin/ Ratte	13	188,5±4,1	7,17±0,21	I/III.	P<0,001
IV.	Hypophys- ektomiert	2×0,5 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung/ 100 g Körpergewicht	23	186,7±4,9	2,60±0,29	IV/V.	P>0,05
V.	Hypophys- ektomiert	2×50 mE Oxytocin/100 g Körpergewicht	10	168,0±8,2	2,03±0,39		
VI.	Hypophys- ektomiert	2×1000 mE Oxytocin/ Ratte	12	177,1±6,8	2,74±0,30	IV/VI.	P>0,05

* Mittelfehler

tomierten Tieren kam der diuretische Effekt nicht zur Geltung: solche Tiere retinieren — ob nun kleinere oder grössere Gaben zur Anwendung gelangt waren — auch weiter Wasser.

Tabelle 52 veranschaulicht eigentlich denselben Versuch, mit dem Unterschied, dass hier die Belastung anstatt mit Leitungswasser mit physiologischer NaCl-Lösung vorgenommen wurde. Es zeigt sich, dass auf die Wirkung des Oxytocins in der Summations-Urinentleerung zwischen unbehandelten und behandelten Tieren im Falle der peroralen Einfuhr von physiologischer Kochsalzlösung grössere Unterschiede zutage treten. Dies erklärt sich offenbar daraus, dass bei den mit physiologischer NaCl-Lösung hydrierten intakten Ratten während der achtstündigen Beobachtungszeit weniger Urin entleert wird und so die diuretische Wirkung des Oxytocins intensiver erscheint. Was den Wasserstoffwechsel der seit mehreren Wochen hypophysektomierten

TABELLE 52

Wirkung von Oxytocin auf die Summations-Urinentleerung von mit 0,9%iger NaCl-Lösung belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	2×0,5 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung/ 100 g Körpergewicht	13	192,7±7,3*	3,24±0,84	I/II. $P \ll 0,001$
II.	Intakt	2×50 mE Oxytocin/100 g Körpergewicht	13	197,7±9,2	7,14±0,26	
III.	Intakt	2×1000 mE Oxytocin/ Ratte	12	201,7±11,1	6,17±0,27	I/III. $P < 0,001$
IV.	Hypophysektomiert	2×0,5 ml 0,9%-ige NaCl-Lösung/ 100 g Körpergewicht	24	180,6±3,7	2,00±0,16	IV/V. $P > 0,02$ $0,05 >$
V.	Hypophysektomiert	2×50 mE Oxytocin/100 g Körpergewicht	11	177,5±7,6	2,91±0,45	
VI.	Hypophysektomiert	2×1000 mE Oxytocin/ Ratte	10	162,5±5,9	3,34±0,37	IV/VI. $P < 0,001$

* Mittelfehler

Ratten betrifft, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass zwischen der Summations-Urinentleerung von mit Oxytocin behandelten und nicht behandelten Tieren ein gewisser Unterschied besteht. Wir sahen nämlich, dass auf die Wirkung des Oxytocins auch bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten eine — wenn auch mässigere — aber signifikante Erhöhung der entleerten Urinmenge festzustellen ist. Die Antidiurese hatte aber nicht aufgehört, die Tiere retinierten weiterhin Wasser und ihre Summations-Urinentleerung blieb hinter der der oxytocinbehandelten, bzw. nicht behandelten-intakten Ratten zurück. Somit ist auf Grund dieser Versuchsreihe der biometrischen Signifikanz keine grössere Bedeutung beizumessen.

Diese Untersuchungen dürften zu der Feststellung berechtigen, dass die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Antidiurese nicht infolge Fehlens des Oxytocins zur Entwicklung gelangt.

18. Das „diuretische Hormon“ der Adenohypophyse

Es ist bekannt, dass ungereinigte Adenohypophysenextrakte die Wasserretention der hypophysektomierten Tiere aufheben und bei intakten Ratten Polyurie verursachen (59, 106, 1226, 1349, 1409). Diese Versuche liessen schon vor längerem an die Möglichkeit denken (72), dass die Adenohypophyse ausser den bisher bekannten Hormonen auch noch ein anderes, ein sogenanntes „diuretisches Hormon“ sezerniert und dieses eigentlich denjenigen Faktor darstellt, der den Wasserhaushalt beeinflusst (1463).

Eine überzeugende Isolierung des Polyurie verursachenden Wirkstoffes von den übrigen bisher bekannten sechs Hormonen der Adenohypophyse ist aber bisher noch niemanden gelungen. Und nachdem mit ACTH-Verabreichung die Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere auf reproduzierbare Weise aufzuheben ist, scheint die Annahme der Existenz eines selbständigen diuretischen Wirkstoffes unnötig. Das Vorkommen dieses Hormons wäre nur zu erweisen, wenn es gelingen sollte, aus der Hypophyse einen aktiven Stoff zu isolieren, der die Nebennieren nicht stimuliert und gleichzeitig Polyurie verursacht (bzw. die Retention der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere aufhebt). Über derartige, in positiver Richtung verlaufene Versuche ist uns jedoch nichts bekannt.

IV. TEIL

DIE WIRKUNG EINIGER DIURETIKA BEI HYPOPHYSEKТОMIERTEN RATTEN

Nach der Untersuchung der hormonalen Beziehungen der auf die Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese erhob sich der Gedanke, den Wasserhaushalt der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten auch mit verschiedenen Diuretika zu beeinflussen. Solche Versuche durchzuführen schien von verschiedenen Gesichtspunkten aus indiziert. Erstens fanden wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur keine Angaben darüber, dass jemand versucht hätte, die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten auf orale Wasserbelastung zustande kommende Antidiurese mit diuretischen Mitteln aufzuheben. Solche Versuche können aber möglicherweise wertvolle Hinweise auch bezüglich des Pathomechanismus der nach der Hypophysektomie zur Entwicklung gelangenden Wasserretention liefern, da bekanntlich die verschiedenen Diuretika den Wasserstoffwechsel über abweichende Angriffspunkte — durch ihre auf die Tubuli, den renalen Kreislauf, bzw. auf extrarenale Faktoren ausgeübte Wirkung — beeinflussen. Zweitens war es nicht uninteressant, von unseren eigenen Gesichtspunkten aus eine Analyse des Problems von der umgekehrten Seite in Angriff zu nehmen, d. h. zu prüfen, ob die im Anschluss an die Verabreichung der einzelnen Diuretika zustande kommenden Abweichungen im Wasserstoffwechsel nach Entfernung der Hypophyse eine Modifikation erfahren. Es ist nämlich anzunehmen, dass die Wirkung der Diuretika von zahlreichen konditionierenden Faktoren abhängig ist und so das Ausmass der Exkretion des Wassers und der Elektrolyte auch durch die Anwesenheit, bzw. das Fehlen der Hypophyse beeinflusst wird.

Im IV. Teil der Monographie sollen die Ergebnisse dieser Versuche eine Besprechung finden. Zu betonen ist, dass in Verbindung mit den verschiedenen Diuretika noch zahlreiche Fragen einer Lösung harren. Ihr diuretischer und saluretischer Effekt ist im allgemeinen das Resultat komplizierter Mechanismen und ihre im Wasserhaushalt gespielte Rolle, bzw. die im Laufe ihrer Verabreichung auftretenden Veränderungen sind in ihrer Gesamtheit auch heute noch nicht als geklärt zu betrachten. In der vorliegenden Arbeit Vollständigkeit anzustreben und alle ungelösten Probleme diskutieren zu wollen ist natürlich unmöglich, deshalb werden wir nur jene Untersuchungen besprechen, die sich auf die Beziehungen zwischen der Hypophyse und den einzelnen Diuretika beziehen.

1. Novurit

Es ist eine wohlbekannte Tatsache, dass quecksilberhaltigen Diuretika — so auch das in diese Gruppe gehörende Novurit — wahrscheinlich durch ihren auf die sulfhydrylhaltigen Enzyme der Tubuliepithelzellen gerichteten inhibitorischen Effekt (190, 191, 405, 582, 1023–1025, 1260) die entleerte Urinmenge und die Natrium- und Chlorausscheidung erhöhen (169, 170, 407, 480, 511, 530, 560, 561, 986, 1087, 1118, 1199, 1379). Ihr Wirkungsmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Mehrere Beobach-

tungen deuten nämlich darauf hin, dass sie die Enzymaktivität der Tubuli nur in toxischen Gaben herabzusetzen vermögen (44, 107, 1130, 1363). So ist es ungewiss, ob die in der Verteilung der Enzyme eingetretenen Verschiebungen als ausschliessliche und primäre Faktoren in der Hervorrufung der Polyurie und Hypersalurie zu betrachten sind. Die quecksilberhaltigen Diuretika erhöhen nach den Untersuchungen von DICKER (319) bei Ratten die glomeruläre Filtration und auch die die Nieren durchströmende Blutmenge [diese Wirkung kommt bei anderen Tierarten und beim Menschen nicht zum Ausdruck (1285)]. Demnach ist die Diurese teilweise — zumindest bei Ratten — neben den tubulären Faktoren auch auf die Veränderung der renalen hämodynamischen Verhältnisse zurückzuführen.

Wir selbst haben die Wirkung des Novurits nur in einer einzigen Versuchsreihe — an intakten und seit mehreren Woche hypophysektomierten Ratten — mit der üblichen und schon beschriebenen Methode studiert. (Orale Belastung der Tiere mit 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser, stündliche Bestimmung der entleerten Harnmenge acht Stunden hindurch und Bewertung der Ergebnisse als Summations-Urinentleerung. Zu Beginn des Wasserstoffwechselversuches erhielten die Ratten 3,0 mg/100 g Körpergewicht Novurit subkutan.) Die Ergebnisse demonstriert Tabelle 53, der zu entnehmen ist, dass das Novurit in der Summations-Urinentleerung erwähnenswerte

TABELLE 53
*Wirkung von Novurit auf die Summations-Urinentleerung intakter
und hypophysektomierter Ratten*

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	---	10	190,0 ±8,6*	6,84±0,32	P>0,05
Intakt	Novurit	10	196,0 ±9,2	6,76±0,21	
Hypophys-ektomiert	---	10	149,5 ±10,5	2,14±0,51	P>0,05
Hypophys-ektomiert	Novurit	10	169,5 ±11,9	2,05±0,32	

* Mittelfehler

Veränderungen nicht herbeiführte. Bei den intakten Ratten fiel die diuretische Reaktion nicht intensiver aus und bei den hypophysektomierten blieb die Wasserretention trotz der Novuritbehandlung eine ausgeprägte.

Es wäre wohl verfehlt, aus diesem Einzelversuch weitgehende Schlüsse hinsichtlich des Wasserhaushaltes hypophysektomierter Tiere bzw. der eventuellen Beziehungen zwischen Novurit bzw. Hypophysenfunktion ziehen zu wollen, um so mehr, als wir uns mit der Untersuchung nur einer einzelnen Novuritdosis begnügt hatten. Es ist

nämlich der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, dass grössere Gaben des Mittels möglicherweise die Urinentleerung der intakten und der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere beeinflusst hätten. In Ermangelung solcher Versuche ist lediglich festzustellen, dass unter den angewandten Bedingungen die verabreichte Novurit-dosis die diuretische Reaktion der intakten Ratten unbeeinflusst liess und bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren die Wasserretention nicht aufhörte. Jedenfalls seien die Untersuchungen von BLACKMORE und SCHNIEDEN (127) erwähnt, nach denen die Wasserretention der eiweissarm ernährten Ratten durch quecksilberhaltige Diuretika nicht aufgehoben wird.

2. Aethanol

Mehrererseits (353, 366, 367, 666, 752, 825, 1170, 1185, 1312) wurde beobachtet, dass Aethanolverabreichung die Entleerung grösserer Urinmengen bewirkt. Der diuretische Effekt ist in erster Linie mit einer Hemmung der Mobilisation des antidiuretischen Hormons zu erklären (124, 353, 366, 367, 752, 825, 1112, 1170, 1185, 1312, 1360). Einzelnen Angaben zufolge kann das Aethanol den Wasserstoffwechsel auch auf dem Wege über andere Mechanismen beeinflussen, es steigert die Sekretion der Nebennierenrindenhormone (439, 440, 754, 817, 1196, 1286, 1287) und die Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung (2, 573, 755, 1065, 1066), indem es die renale Zirkulation verbessert und die die Nieren durchströmende Blutmenge erhöht (41). Als Diuretikum steht Aethanol in der alltäglichen ärztlichen Praxis nicht im Gebrauch, in der experimentellen Endokrinologie aber findet es immer häufiger Anwendung, so unter anderem bei der biologischen Titrierung des antidiuretischen Hormons (323, 699), da es die Mobilisation des endogenen ADH verhindert.

Die obigen Daten liessen eine Untersuchung des Wasserhaushaltes aethanolbehandelter, seit mehreren Wochen hypophysektomierter Ratten notwendig erscheinen. Der Versuch erfolgte nach der üblichen und schon geschilderten Methodik. (Die Tiere wurden mit 5% ihres Körpergewichtes 5%igem Aethanol belastet, die Urinmenge acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Resultate als Summations-Urinentleerung angegeben.) Die Versuchsergebnisse sind an Tabelle 54 dargestellt, der zu entnehmen ist, dass bei den intakten Ratten die entleerte Urinmenge nach Aethanolgaben signifikant erhöht war. Diese gut reproduzierbare Abweichung war bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren nicht nachzuweisen; die Antidiurese blieb während der Beobachtungszeit auch trotz der Aethanolverabreichung weiter ausgesprochen.

Unseres Erachtens ist es nicht angebracht, aus diesem Versuch zu schliessen, dass das Aethanol seine diuretische Wirkung über die Zwischenschaltung der Adenohypophyse, durch Mobilisation der Vorderlappenhormone entfaltet. Eher dürfte davon die Rede sein, dass die polyurische Reaktion nur bei Anwesenheit der funktionierenden Hypophyse zustande kommen kann, mit anderen Worten: die Adenohypophyse spielt in dem Mechanismus eine permissive Rolle. Die zum Beweise für die Richtigkeit dieser Hypothese angestellten Versuche sollen später besprochen werden. Die Tatsache aber, dass Verabreichung des die Freisetzung des antidiuretischen Hormons hemmenden Aethanols die Wasserretention der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht aufhob, ist eine Stütze für die Auffassung, dass in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie auftretenden Antidiurese das ADH eine primäre und entscheidende Rolle nicht spielt.

TABELLE 54

*Wirkung von Aethanol auf die Summations-Urinentleerung intakter
und hypophysektomierter Ratten*

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations- Urinent- leerung	Wahrschein- lichkeit
Intakt	---	15	175,0 ±10,5*	6,05±0,15	P<0,001
Intakt	Aethanol	15	198,7 ±9,2	8,05±0,36	
Hypophysektomiert	---	12	151,3 ±10,3	2,33±0,49	P>0,05
Hypophysektomiert	Aethanol	10	173,7 ±6,2	2,41±0,79	

* Mittelfehler

3. Spironolakton

Erstmals wiesen KAGAWA und Mitarbeiter (715, 716, 718) nach, dass die sogenannten Spirolaktone unter gewissen Umständen — in Gegenwart von Aldosteron — Polyurie verursachen. Diese wichtige Feststellung ist seither von mehreren Autoren bekräftigt worden (410, 990, 991, 1175, 1271) und sogar in der alltäglichen klinischen Praxis sollen sich diese neuartigen Diuretika bewährt haben, indem sie bei gewissen Krankheiten (kardiale Dekompensation, Cirrhose, Hepatitis usw.) die entleerte Urinmenge bzw. deren Natriumgehalt vermehren (288, 362, 625, 639, 740, 763, 812, 818, 849, 861, 1011, 1046, 1143, 1248, 1262, 1277). Ihre Rolle im Wasserstoffwechsel unterscheidet sich von dem Mechanismus der bisher bekannten Diuretika: sie entfalten ihre Wirkung auf die Tubuliepithezellen durch Hemmung des Aldosteroneffektes und rufen infolgedessen eine gesteigerte Wasser- und Natriumexkretion hervor. Die Spironolaktone beeinflussen den Wasserstoffwechsel adrenaletomierter Tiere nicht (718). Auch dieser Versuch spricht dafür, dass sie als Aldosteron-Antagonisten zu betrachten sind.

Nachdem zwischen Aldosteron und Wasserstoffwechsel ein enger Zusammenhang nachweisbar ist, und weil ferner laut gewissen Angaben das Aldosteron auch nach der Entfernung der Hypophyse weiter sezerniert wird (292, 418, 898, 1013, 1117, 1272), schien es angezeigt, die Wirkung der Spironolaktone auf den Wasserhaushalt des Organismus auch bei intakten und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zu untersuchen. Die Versuche wurden mit der schon beschriebenen Methode durchgeführt. (Die Ratten wurden oral mit 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung belastet. Das Spironolakton (Aldactone, Searle & Co.) wurde in Mengen von 5,0 mg/100 g Körpergewicht in der zu untersuchenden Flüssigkeit suspendiert — peroral eingeführt, die entleerte Urinmenge acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse als Summations-Urinent-

leerung registriert.) Die Resultate sind an Tabelle 55 und 56 angeführt. Tabelle 55 lässt feststellen, dass das Spironolakton in der Summations-Urinentleerung der mit Leitungswasser hydrierten Tiere während der achtsündigen Beobachtungszeit keine nennenswerte Veränderung herbeiführte. Bei den intakten Ratten war die Intensität der

TABELLE 55

Wirkung von Spironolakton auf die Summations-Urinentleerung von mit Leitungswasser belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	12	183,3±6,0*	6,24±0,15	P>0,05.
II.	Intakt	Spironolakton	10	194,0±5,2	6,06±0,10	
III.	Hypophys-ektomiert	—	15	174,0±6,5	2,02±0,30	P>0,05
IV.	Hypophys-ektomiert	Spironolakton	15	162,7±4,3	1,64±0,29	

* Mittelfehler

TABELLE 56

Wirkung von Spironolakton auf die Summations-Urinentleerung von mit 0,9%-iger NaCl-Lösung belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
I.	Intakt	—	12	187,9±8,9*	3,21±0,31	P<0,01
II.	Intakt	Spironolakton	15	183,3±3,6	4,37±0,16	
III.	Hypophys-ektomiert	—	13	163,8±5,9	2,02±0,22	P>0,05
IV.	Hypophys-ektomiert	Spironolakton	14	168,9±5,5	2,41±0,21	

* Mittelfehler

diuretischen Reaktion unverändert und bei den hypophysektomierten die Antidiurese auch weiterhin nachweisbar. Bei der Belastung mit physiologischer Natriumchloridlösung dagegen entleerten — wie Tabelle 56 dartut — die intakten Tiere mässig, aber signifikant mehr Urin. Dieser diuretische Effekt war bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht zu beobachten: diese Tiere retinierten auch trotz der Spironolaktoneinnahme weiter Wasser.

In weiteren Versuchen haben wir auch den Einfluss des Spironolaktons auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung der intakten und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten studiert. (Die Wasserstoffwechseluntersuchung erfolgte auf die gleiche Weise mit den bereits geschilderten Methoden. Versuchsdauer: fünf Stunden.) Wie Tabelle 57 zu entnehmen ist, hatte das Spironolakton die Urinmenge, dessen Natrium-, Kalium- und Chlorgehalt, sowie auch die Kreatininentleerung nicht wesentlich verändert. Bei den peroral mit physiologischer Kochsalzlösung belasteten intakten Ratten dagegen war — bei unveränderter Kreatininentleerung — die Menge und der Natriumgehalt des Urins vermehrt und der Na/K-Quotient erhöht. Dieser diuretische und natriuretische Effekt kam bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht zur Geltung: hier hatte die Spironolaktoneinnahme weder die Urinmenge, noch den Natriumgehalt des Urins modifiziert.

Nach diesen Ergebnissen hob Spironolaktongabe die Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht auf und brachte auch in der Summations-Urinentleerung der oral mit Leitungswasser belasteten intakten Tiere keine Veränderungen hervor. Bei den mit physiologischer NaCl-Lösung belasteten Ratten dagegen steigerte es die Urinmenge und auch die Natriumentleerung. Bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten kam diese Abweichung nicht zustande. Es hat also den Anschein, dass das Spironolakton nur bei Anwesenheit der Hypophyse auf die Nieren einzuwirken vermag. Nach unserer Hypothese ist dies damit zu erklären, dass die seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten schon über keine so grosse Aldosteronreserve mehr verfügen, die genügen würde, um den Einfluss des Spironolaktons auf den Wasserstoffwechsel zu ermöglichen.

Im II. Teil der Monographie befassten wir uns schon mit der Frage, ob dem Aldosteron in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese eine Rolle zukommen kann. Wir verwiesen auf jene Angaben, die darauf hindeuten, dass nach der Entfernung der Hypophyse die Aldosteronsezernierung nicht völlig aufhört. So war an die Möglichkeit zu denken, dass ein relatives Übergewicht an Natriumretention verursachendem Aldosteron eventuell auch zur Wasserretention führen kann. Diese Hypothese haben wir aber verworfen, da von mehreren Autoren beobachtet wurde, dass das Aldosteron bei den oral leitungswasserbelasteten Tieren eine Antidiurese nicht verursacht, ja die diuretische Reaktion sogar noch intensiver gestaltet (495, 553, 1132, 1133). Gegen eine Wasserretention verursachende Rolle des Aldosterons spricht auch unsere bereits erörterte Feststellung, dass nach Desoxycorticosteronacetat-Verabreichung bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten die Urinmenge erheblich vermehrt war. Diese Beobachtungen legen die Schlussfolgerung nahe, dass das relative Aldosteronübergewicht für das Zustandekommen der auf die Hypophysektomie folgenden Antidiurese nicht verantwortlich sein kann. Voll unterstützt wird diese Vermutung auch durch die Ergebnisse unserer Versuche mit Spironolaktoneinnahme, denn wenn die Ursache für die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nach peroraler Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese das relative Aldosteronübergewicht wäre, so müsste bei solchen Ratten Spironolaktoneinnahme die Wasserretention aufheben.

Wirkung von Spironolakton auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung von oral mit Leitungswasser, bzw. mit 0,9% iger NaCl-Lösung belasteten intakten und hypophysektomierten Ratten

Nr.	Gruppe	Oral verabreichte Flüssigkeit	Zahl der Tiere	Behand- lung	Körper- gewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körperge- wicht berechne- te Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium- Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körperge- wicht berechne- te Kreatinin- menge (mg/100 g Körpergewicht)		
							Na	K	Cl	Na	K	Cl				
I.	Intakt	Leitungs- wasser	10	—	176,5 ±7,9*	5,0 ±0,2	27,9 ±3,4	15,0 ±1,0	28,4 ±4,1	136,5 ±16,6	74,4 ±4,9	130,5 ±19,7	2,0 ±0,2	0,40 ±0,08		
II.	Intakt	Leitungs- wasser	10	Spiro- lakton	191,5 ±4,2	4,7 ±0,1	37,2 ±4,2	14,7 ±1,4	31,5 ±3,1	173,6 ±19,4	68,6 ±6,7	138,7 ±14,4	2,6 ±0,2	0,38 ±0,04		
III.	Hypophys- ektomiert	Leitungs- wasser	10	—	161,5 ±7,1	2,2 ±0,3	26,0 ±4,6	14,9 ±3,5	20,1 ±4,9	55,1 ±10,8	29,0 ±6,7	38,4 ±7,1	2,6 ±0,5	0,23 ±0,04		
IV.	Hypophys- ektomiert	Leitungs- wasser	10	Spiro- lakton	161,0 ±5,8	2,1 ±0,3	33,4 ±7,0	9,6 ±1,4	26,7 ±4,5	60,0 ±15,8	20,6 ±5,3	51,6 ±10,2	4,1 ±0,9	0,20 ±0,03		
V.	Intakt	0,9 ⁰ / ₀ -ige NaCl-Lösung	10	—	169,5 ±4,0	3,3 ±0,2	106,2 ±11,9	26,7 ±2,4	177,9 ±8,3	339,0 ±32,0	88,3 ±9,7	576,8 ±42,7	4,2 ±0,3	0,41 ±0,07		
VI.	Intakt	0,9 ⁰ / ₀ -ige NaCl-Lösung	10	Spiro- lakton	181,5 ±4,5	4,5 ±0,3	116,5 ±5,5	19,7 ±1,8	152,1 ±5,7	529,7 ±50,1	88,7 ±9,9	690,9 ±58,7	6,3 ±0,5	0,42 ±0,08		
VII.	Hypophys- ektomiert	0,9 ⁰ / ₀ -ige NaCl-Lösung	10	—	153,0 ±4,6	1,7 ±0,2	158,9 ±7,9	20,9 ±2,3	162,1 ±10,2	275,1 ±32,2	37,3 ±7,6	284,8 ±38,8	8,4 ±0,8	0,24 ±0,03		
VIII.	Hypophys- ektomiert	0,9 ⁰ / ₀ -ige NaCl-Lösung	10	Spiro- lakton	162,0 ±7,6	1,4 ±0,2	223,4 ±20,8	30,9 ±3,3	189,5 ±14,5	295,5 ±27,7	41,0 ±3,6	265,8 ±30,2	7,7 ±0,9	0,19 ±0,04		
* Mittelfehler						} Wahrscheinlichkeit:	I/II.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	
							I/III.	P<0,001	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P>0,05
							II/IV.	P≪0,001	P>0,05	0,02>P>0,01	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P≪0,001
							III/IV.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
							V/VI.	P<0,01	P>0,05	0,05>P>0,02	0,02>P>0,01	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P<0,01	P>0,05
							V/VII.	P<0,001	P<0,01	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001
							VI/VIII.	P≪0,001	P<0,001	P<0,01	0,05>P>0,02	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05	P>0,05
							VII/VIII.	P>0,05	P<0,01	0,05>P>0,02	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

4. Xanthin-Derivate (Coffein, Diaphyllin)

Viele Beobachtungen haben erwiesen, dass die Xanthinderivate den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel erheblich beeinflussen (64, 180, 221, 393, 472, 813, 875, 995, 1030, 1035, 1218, 1399). Trotz der vielfältigen Untersuchungen an verschiedenen Tierarten und an Menschen ist ihr Wirkungsmechanismus auch heute noch nicht als sicher geklärt zu betrachten und zahlreiche sind widersprechende Mitteilungen über entgegengesetzte Ergebnisse auf diesem Forschungsgebiet während der letzten Jahrzehnte. Nach manchen Angaben (1285) steigern sie die Filtrationsration und das Schlagvolumen und setzen die periphere Resistenz herab. Ihre Wirkungen auf die renalen hämodynamischen Verhältnisse sind ziemlich unsicher und — nach den Literaturangaben zu urteilen — keineswegs einheitlich (1285). Verschiedenen Befunden zufolge erhöhen sie die die Nieren durchströmende Blutmenge und steigern dabei auch die glomeruläre Filtration (171, 180, 319, 1088, 1285). Angeblich wirken sie auf die afferenten Arteriolen der Glomeruli und steigern so den Filtrationsdruck (1285). Andere Autoren haben dagegen nach ihrer Verabreichung nennenswerte Abweichungen im renalen Kreislauf nicht beobachtet. SMITH meint, diejenigen Beobachtungen, denen zufolge ihre Applikation Veränderungen in der renalen Hämodynamik auslöst (1285), seien äusserst vorsichtig und mit grosser Kritik aufzunehmen; er ist der Ansicht, dass die Xanthinderivate ihre Wirkung in erster Linie auf die Tubuliepithelzellen entfalten (1285). Die Richtigkeit dieser Auffassung wird durch zahlreiche Untersuchungen bekräftigt (64, 221, 296, 472, 539, 875, 1030, 1033, 1035, 1268, 1399). Man hat nach Coffein-, Theophyllin- und Aminophyllindarreichung eine Hemmung der tubulären Natrium-Reabsorption beobachtet. Neben der gesteigerten Natriumentleerung ist auch der Chlorgehalt des Urins erhöht, während die Kaliumentleerung nicht wesentlich verändert ist (1035). Ihre Wirkung auf die Urinmenge ist schwer zu beurteilen, mitunter können sie auch eventuell Polyurie auslösen (1285). Dies hängt aber von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem sind auch weitgehende Unterschiede in der Reaktionsbereitschaft der einzelnen Tierarten zu beobachten. CUSHNY (269) fand, dass sie bei Kaninchen eine ausgesprochene, bei Menschen eine mässige, und bei Hunden nur eine ganz milde Diurese verursachen, während bei Katzen die entleerte Urinmenge nicht vermehrt ist. Angeblich sind die Xanthinderivate auch auf die Sekretion der sogenannten Hypophysenhinterlappenhormone von Einfluss (1285), und verschiedenerseits wird angenommen, dass in ihrem Effekt auch die Inhibition der Freisetzung des antidiuretischen Hormons eine Rolle spielt (1285). HEIDENREICH (606) wiederum sah, dass Coffeingaben bei Hunden eine Mobilisation des ADH bewirkten. Seines Erachtens ist die diuretische Wirkung des Coffeins deshalb keine intensive, weil infolge der gesteigerten ADH-Ausschwemmung die diuretischen Impulse schon nicht mehr zur Geltung kommen können. Seine Ansicht glaubt er mit zwei Versuchen bekräftigen zu können: einerseits wies er nach, dass nach Verabreichung von Alkohol, der die Sekretion des antidiuretischen Hormons hemmt, das Coffein eine hochgradige Polyurie verursacht und andererseits fand er bei über eine ADH-Reserve nicht verfügenden, hypophysektomierten Hunden, dass Coffeinzufuhr die entleerte Urinmenge ebenfalls bedeutend vermehrt. Erwähnt seien noch die Untersuchungen von BLACKMORE und SCHNIEDEN (127), die fanden, dass bei proteinarm ernährten Ratten die infolge der oralen Wasserbelastung zustande kommende Wasserretention durch Xanthinderivate nicht aufgehoben wird.

Die angeführten Daten liessen es lohnend erscheinen, die Wirkung der Xanthinderivate auf den Wasserstoffwechsel an intakten und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zu untersuchen.

mierten Ratten zu studieren. Zunächst sollte analysiert werden, ob sie die Antidiurese bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren aufzuheben vermögen, dann sollte entschieden werden, ob die nach ihrer Verabreichung sonst zu beobachtende gesteigerte Natriumentleerung beim Fehlen der Hypophyse zur Geltung kommt. Die Versuche wurden auf die gewohnte Weise unter Benutzung von Coffein und Diaphyllin durchgeführt. (Nach oraler Belastung der Tiere mit 5% des Körpergewichtes Leitungswasser wurde die entleerte Urinmenge acht Stunden lang stündlich bestimmt und die Ergebnisse als Summations-Urinentleerung bewertet. Coffeinum natrium benzoicum gelangte in Gaben von 20 mg/100 g Körpergewicht und Diaphyllin von 4,8 bzw. 9,6 mg/100 g subkutan zur Anwendung, und zwar gleichzeitig mit der Wasserbelastung: Coffein und Diaphyllin wurden so verdünnt, dass die pro 100 g Körpergewicht einzuverleiben beabsichtige Menge in 0,5 ml Lösungsmittel enthalten war. Andere Rattengruppen erhielten — intakte ebenso wie seit mehreren Wochen hypophysektomierte — anstatt der Xanthinderivate zur gleichen Zeit 0,5 ml/100 g physiologische Kochsalzlösung subkutan.) Die Ergebnisse veranschaulichen die Tabellen 58 und 59.

Wie aus Tabelle 58 ersichtlich, hatte die Coffeindarreichung während der achtstündigen Beobachtungszeit die diuretische Reaktion der intakten Ratten nicht intensiviert, sondern vielmehr eine geringgradigere Wasserretention verursacht. Bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren dagegen war die entleerte Urinmenge etwas grösser, die Antidiurese aber nicht aufgehoben. (Der bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren nach der Coffeinbehandlung beobachteten, leicht erhöhten Summations-Urinentleerung ist keine grössere Bedeutung beizumessen, weil diese Abweichung im Laufe weiterer Versuche nicht immer reproduzierbar war.)

Tabelle 59 demonstriert die Summations-Urinentleerung diaphyllinbehandelter intakter, sowie seit mehreren Wochen hypophysektomierter Tiere. Hier wurden im wesentlichen ähnliche Ergebnisse erhalten wie im Falle der Coffeinbehandlung. Bei den intakten Ratten entwickelte sich auf die Wirkung von 9,6 mg/100 g Körper-

TABELLE 58

*Wirkung von Coffein auf die Summations-Urinentleerung intakter
und hypophysektomierter Ratten*

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Intakt	0,9%ige NaCl-Lösung	16	217,2 ±9,5*	6,26±0,23	P<0,001
Intakt	Coffein	22	222,0 ±8,1	4,55±0,44	
Hypophysektomiert	0,9%ige NaCl-Lösung	11	181,8 ±7,9	2,13±0,51	0,05>P>0,02
Hypophysektomiert	Coffein	16	178,8 ±5,3	3,53±0,32	

* Mittelfehler

TABELLE 59

*Wirkung von Diaphyllin auf die Summations-Urinentleerung
intakter und hypophysektomierter Ratten*

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Intakt	0,9%ige NaCl-Lösung	20	213,5 ±8,43*	6,35±0,21	—	—
II.	Intakt	Diaphyllin 9,6 mg/100 g Körpergewicht	17	183,5 ±7,09	5,36±0,35	I/II.	P<0,01
III.	Intakt	Diaphyllin 4,8 mg/100 g Körpergewicht	20	193,0 ±9,33	6,65±0,23	I/III.	P>0,05
IV.	Hypophys-ektomiert	0,9%ige NaCl-Lösung	15	187,0 ±6,45	2,03±0,40	—	—
V.	Hypophys-ektomiert	Diaphyllin 4,8 mg/100 g Körpergewicht	16	169,1 ±7,03	3,23±0,29	IV/V.	0,05>P>0,02

* Mittelfehler

gewicht gegebenem Diaphyllin eine geringgradigere Wasserretention; nach Verabreichung von 4,8 mg/100 g Körpergewicht war die Summations-Urinentleerung der intakten Tiere nicht nennenswert verändert. Bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten, diaphyllinbehandelten Ratten war in dieser Versuchsgruppe — im Vergleich zu den unbehandelten hypophysektomierten — die Urinmenge leicht vermehrt. (Auch dieser Abweichung ist keine grössere Bedeutung beizumessen, da in anderen Versuchen die Summations-Urinentleerung der mit Diaphyllin behandelten Tiere unverändert blieb. Bemerkt sei noch, dass wir bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten auch grössere Diaphyllingaben [9,6 mg/100 g] anzuwenden versuchten, da diese aber ziemlich schlecht toleriert wurden, gelangten im weiteren nur Gaben von 4,8 mg/100 g zur Anwendung.) Die Wasserretention blieb aber auch trotz der Diaphyllinbehandlung bestehen. (Die Coffein- und Diaphyllinwirkung wurde auch an zuvor vier Tage lang bei Trockenfutter gehaltenen, intakten, durstenden Ratten geprüft. Wie ersichtlich — siehe Tabelle 60 und 61 — blieb nach Einfuhr dieser beiden Mittel die Summations-Urinentleerung der dehydrierten Tiere auch weiterhin sehr niedrig.)

Nach Abschluss dieser Versuche gingen wir der Frage nach, ob Coffein und Diaphyllin die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininrentleerung intakter bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten beeinflusst. (Die angewandten Methoden wurden weiter oben bereits ausführlich geschildert. Hier sei nur erwähnt,

TABELLE 60

Wirkung von Coffein auf die Summations-Urinentleerung durstender Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
Trinkwasser ad libitum	0,9%-ige NaCl-Lösung	11	174,1 ± 8,5*	6,46 ± 0,29	I/II.	P > 0,05
Trinkwasser ad libitum	Coffein	11	203,6 ± 15,5	5,61 ± 0,38	II/IV.	P < 0,001
Durstend	0,9%-ige NaCl-Lösung	13	143,8 ± 13,6	0,46 ± 0,07	I/III.	P < 0,001
Durstend	Coffein	10	121,5 ± 5,5	0,50 ± 0,25	III/IV.	P > 0,05

* Mittelfehler

TABELLE 61

Wirkung von Diaphyllin auf die Summations-Urinentleerung durstender Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
Trinkwasser ad libitum	0,9%-ige NaCl-Lösung	12	185,8 ± 6,5*	6,66 ± 0,27	I/II.	P > 0,05
Trinkwasser ad libitum	Diaphyllin	11	170,5 ± 8,5	6,44 ± 0,27	II/IV.	P < 0,001
Durstend	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	128,5 ± 8,6	0,55 ± 0,16	I/III.	P < 0,001
Durstend	Diaphyllin	12	139,6 ± 7,7	0,54 ± 0,26	III.	P > 0,05

* Mittelfehler

TABELLE 62

Wirkung von Coffein auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (µÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)		
						Na	K	Cl	Na	K	Cl				
I.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	213,5 ±15,0*	5,1 ±0,2	34,6 ±4,8	14,6 ±2,3	25,7 ±3,2	182,4 ±27,0	72,4 ±9,9	132,7 ±17,9	2,5 ±0,3	0,67 ±0,10		
II.	Intakt	Coffein	10	215,5 ±10,3	4,8 ±0,6	132,0 ±8,6	14,1 ±2,9	103,7 ±7,1	601,6 ±65,9	55,6 ±5,1	477,6 ±57,2	11,4 ±1,6	0,63 ±0,12		
III.	Hypophys-ektomiert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	159,0 ±9,2	2,1 ±0,3	27,3 ±6,1	19,5 ±2,3	22,3 ±5,3	66,3 ±12,0	38,5 ±4,6	40,9 ±8,2	1,6 ±0,4	0,42 ±0,06		
IV.	Hypophys-ektomiert	Coffein	10	182,0 ±6,4	1,8 ±0,4	204,8 ±28,2	21,2 ±2,9	118,0 ±20,7	339,0 ±25,0	36,0 ±7,6	189,3 ±47,0	10,6 ±1,5	0,32 ±0,06		
* Mittelfehler					Wahrscheinlichkeit: {	I/II.	P>0,05	P≪0,001	P>0,05	P≪0,001	P≪0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,001	P>0,05
						I/III.	P≪0,001	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001	P<0,01	P<0,001	P>0,05	P>0,05
						II/IV.	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P<0,001	P>0,05
						II/IV.	P<0,001	0,05>P>0,02	P>0,05	P>0,05	0,05>P>0,02	0,05>P>0,02	P<0,01	P>0,05	P>0,05
						I/IV.	P≪0,001	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,001	P<0,01

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 63

Wirkung von Diaphyllin auf die Natrium-, Kalium-, Chlor und Kreatininentleerung intakter, und hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μ Äq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	201,0 $\pm 15,8^*$	5,1 $\pm 0,2$	30,1 $\pm 4,9$	13,6 $\pm 2,5$	23,7 $\pm 2,9$	158,0 $\pm 27,4$	67,0 $\pm 11,2$	122,0 $\pm 16,3$	2,3 $\pm 0,3$	0,62 $\pm 0,10$
I.	Intakt	Diaphyllin	10	186,5 $\pm 5,5$	5,1 $\pm 0,3$	66,7 $\pm 6,2$	13,1 $\pm 1,3$	61,1 $\pm 5,8$	351,0 $\pm 48,4$	64,7 $\pm 5,1$	323,4 $\pm 45,6$	5,7 $\pm 0,9$	0,67 $\pm 0,08$
II.	Hypophys-ektomiert	0,9%-ige NaCl-Lösung	10	155,0 $\pm 9,4$	2,2 $\pm 0,2$	28,3 $\pm 4,7$	20,7 $\pm 1,9$	20,8 $\pm 5,3$	62,9 $\pm 11,9$	43,5 $\pm 4,2$	38,8 $\pm 6,1$	1,5 $\pm 0,3$	0,44 $\pm 0,05$
IV.	Hypophys-ektomiert	Diaphyllin	10	159,5 $\pm 9,4$	2,5 $\pm 0,3$	142,5 $\pm 23,7$	29,2 $\pm 9,1$	94,1 $\pm 17,0$	299,0 $\pm 35,8$	58,5 $\pm 16,5$	195,8 $\pm 25,8$	7,2 $\pm 1,4$	0,37 $\pm 0,04$
* Mittelfehler Wahrscheinlichkeit:					I/II.	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P > 0,05$
					I/III.	$P \ll 0,001$	$P > 0,05$	$0,05 > P > 0,02$	$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
					III/IV.	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
					II/IV.	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$0,05 > P > 0,02$	$P > 0,05$
					I/IV.	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$0,02 > P > 0,01$	$P > 0,05$

dass die Tiere mit 5% ihres Körpergewichtes entsprechenden Mengen Leitungswasser belastet wurden. Der Versuch dauerte fünf Stunden. Die Coffein- und Diaphyllingaben waren die gleichen wie in dem vorhergehenden Versuch.) Die Ergebnisse dieser Versuche sind an Tabelle 62 und 63 dargestellt. Wie ersichtlich, war nach der Coffein- bzw. Diaphyllinbehandlung die auf 100 g Körpergewicht berechnete, binnen fünf Stunden entleerte Urinmenge, die Kaliumkonzentration, sowie die Kalium- und Kreatininmenge kaum verändert, wogegen die Natrium-bzw. Chlorentleerung erheblich vermehrt und dementsprechen der Na/K-Quotient erhöht war. Die bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten zu beobachtende auffallendste Abweichung war, dass sowohl nach Coffein-, als auch nach Diaphyllinbehandlung die Natrium- und Chlorkonzentration des Urins — gegenüber den Werten bei den unbehandelten hypophysektomierten Tieren — sich als überaus hoch erwies und innerhalb der fünfständigen Beobachtungsperiode auch wesentlich mehr Natrium und Chlor ausgeschieden wurde. Die Elektrolytausscheidung blieb aber etwas hinter der bei den intakten und mit Xanthinderivaten behandelten Tieren gefundenen zurück. Nachdem die Elektrolytkonzentration der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten gewöhnlich am höchsten war, blieb die entleerte Elektrolytmenge nicht wesentlich hinter der der Kontrollen zurück, sondern kam dieser sogar oft sehr nahe. Wenn zwischen diesen beiden Gruppen ein bewertbarer Unterschied überhaupt besteht, so ist dieser darauf zurückzuführen, dass die hypophysektomierten Ratten während der Beobachtungszeit wesentlich weniger Urin entleerten. Die Urinmenge, der Kaliumgehalt und die Kreatininentleerung erfuhren bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten und mit Xanthinderivaten behandelten Ratten keine wesentliche Veränderung, wogegen der Na/K-Quotient ausgesprochen erhöht war.

Unsere Ergebnisse deuten also darauf hin, dass die beiden untersuchten Xanthinabkömmlinge: Coffein und Diaphyllin, im Wasserhaushalt der Ratten bedeutende Veränderungen hervorbringen. Während sie die Urinmenge, die Kreatininentleerung und den Kaliumgehalt des Urins weder bei intakten, noch bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten veränderten, bewirkten sie eine beträchtliche Erhöhung der Natrium- und Chlorausscheidung. Die Wasserretention der hypophysektomierten Tiere hoben sie nicht auf, doch kam die gesteigerte Natriurese und Chlorurese auch bei den über eine Hypophyse nicht verfügenden, oligurischen Ratten zur Entwicklung. Offensichtlich kann die Erhöhung des Natrium- und Chlorgehaltes im Urin auch ohne Vermehrung der Urinmenge eintreten. Ferner ist festzustellen, dass die bedeutenden Verschiebungen im Elektrolytstoffwechsel auch beim Fehlen der Hypophyse vor sich gehen können, d. h. für das Zustandekommen der Hypernatriurie und Hyperchlorurie ist das Vorhandensein der Hypophyse nicht erforderlich. Es ist also kaum zu bestreiten, dass gewisse Pharmaka die tubulären Epithelzellen der Niere unmittelbar beeinflussen und in diesem Mechanismus die Hormone des Hypophysenvorderlappens weder eine kausale, noch eine permissive Rolle spielen.

5. Acetazolamid (Fonurit)

Verabreichung von Sulfonamiden bewirkt Verschiebung des pH des Urins in alkalischer Richtung und es kommt zu einer gesteigerten Natriurese (995). MANN und KEILIN (919) beobachteten erstmals 1940, dass diese Abweichung durch Hemmung der Carboanhydrase zustande kommt. Auf Grund dieser Beobachtung rückte die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Carboanhydrase und Urinausscheidung alsbald

in den Mittelpunkt des Interesses. Binnen kurzem wurde erkannt, dass dieses Enzym in der Funktion der tubulären Epithelzellen eine wichtige Rolle einnimmt (91, 585, 995, 1285) und nachgewiesen, dass Hemmung desselben Polyurie verursacht (1220). Die Untersuchungen führten zur Entdeckung des Acetazolamids (984). Dieses in der alltäglichen ärztlichen Praxis auch heute ausgedehnt im Gebrauch stehende Diuretikum gehört der Gruppe der Carboanhydrase-Inhibitoren an und stellt einen ihrer bestbrauchbaren Repräsentanten dar. Es bewirkt eine beträchtliche Erhöhung der Natrium- und Kaliumentleerung und vermehrt die Urinmenge (921, 1017). Mit seiner renalen und extrarenalen Wirkung und seinem Wirkungsmechanismus haben sich in den vergangenen Jahren zahlreiche Mitteilungen beschäftigt (91, 995). Die Literaturdaten im einzelnen anzuführen kann nicht unsere Aufgabe sein, wir erwähnen nur dass das Acetazolamid den renalen Kreislauf, die Bernsteinsäuredehydrogenase- bzw. Adenosintriphosphataseaktivität der Nieren nicht verändert (995, 1188), sein Angriffspunkt ist lediglich die Hemmung der Carboanhydraseaktivität. Nach seiner Verabreichung gelangt bei Ratten die Steigerung der Wasser- und Salzentleerung auch nach experimenteller Schädigung der Nieren (Röntgen-Nephritis, Pyelonephritis, partielle Nephrektomie) zur Entwicklung (172, 174). Nach MADSEN (911) manifestiert sich seine Wirkung auf die Elektrolytentleerung auch bei adrenaletomierten Hunden. OLEWINE und PERLMUTT (1049) beobachteten, dass nach Acetazolamidverabreichung die bei adrenaletomierten Ratten im Anschluss an die Wasserbelastung auftretende Antidiurese aufhört und sich eine diuretische Reaktion von normaler Intensität entwickelt. Die durch Proteinmangel bedingte Antidiurese dagegen beeinflusst es nicht (127). An hypophysektomierten Tieren sind unseres Wissens derartige Untersuchungen nicht angestellt worden, wenigstens haben wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur diesbezügliche Angaben nicht gefunden.

In unseren eigenen Versuchen haben wir die Wirkung des Acetazolamids auf den Wasserstoffwechsel an intakten und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten studiert. Die Untersuchung geschah nach der üblichen und schon geschilderten Methode. (Die Ratten erhielten oral 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser, die entleerte Urinmenge wurde acht Stunden hindurch stündlich gemessen und die Ergebnisse als Summations-Urinentleerung verzeichnet. Das Acetazolamid [Fonurit, Chinoin] gelangte — in der Hydrierflüssigkeit suspendiert — in Mengen von 62,5 mg/100 g per os zur Anwendung.) Die Ergebnisse gehen aus Tabelle 64 hervor, die erkennen lässt, dass bei den oral leitungswasserbelasteten Ratten nach Fonuritdarreichung binnen acht Stunden mehr Urin entleert wird. Wesentlich erhöht war auch die Summations-Urinentleerung bei den fonuritbehandelten, seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten. Eigentlich wurde die sonst bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren zu beobachtende Antidiurese durch Fonurit aufgehoben, bei solchen Ratten kommt eine nahezu normale diuretische Reaktion zur Entwicklung. (In einigen Fällen blieb allerdings die Summations-Urinentleerung der fonuritbehandelten, seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren mässig hinter der bei unbehandelten intakten beobachteten zurück.) Die entleerte Urinmenge erreichte aber die bei fonuritbehandelten intakten Tieren erhaltene nicht.

Ähnliche Veränderungen wie bei den hypophysektomierten Tieren nach der Fonuritdosierung sahen wir auch während des Studiums des Wasserstoffwechsels der intakten, aber zuvor durstenden Ratten. (Die Tiere wurden vier Tage vor dem Versuch bei trockener Nahrung gehalten und erhielten auch kein Trinkwasser. Die Fonuritbehandlung geschah in der gleichen Weise und mit gleichen Gaben wie in den obigen Versuchen.) Es zeigte sich, dass — wie aus Tabelle 65 hervorgeht — die Urinentleerung

TABELLE 64

Wirkung von Acetazolamid (Fonurit) auf die Summations-Urinentleerung intakter und hypophysectomierter Ratten

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit
Inakt	—	15	189,3±7,3*	7,23±0,15	P<0,001
Inakt	Fonurit	23	186,1±4,2	9,04±0,45	
Hypophysectomiert	—	16	156,9±7,1	3,17±0,53	P<0,001
Hypophysectomiert	Fonurit	15	174,7±7,0	6,14±0,48	

* Mittelfehler

der fonuritbehandelten und dehydrierten Ratten während der achtstündigen Beobachtungsperiode erhöht war, doch bleiben die Werte weit hinter denen der fonuritbehandelten, aber vorher nicht durstenden Gruppe zurück. Anschliessend gingen wir der Frage nach, ob Fonuritverabreichung die ADH-bedingte Wasserretention aufzuheben vermag. Die diesbezüglichen Ergebnisse veranschaulicht Tabelle 66. Wie

TABELLE 65

Wirkung von Acetazolamid (Fonurit) auf die Summations-Urinentleerung durstender Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Trinkwasser ad libitum	—	12	197,9 ±8,2*	6,83±0,23	I/II.	P<0,001
II.	Trinkwasser ad libitum	Fonurit	12	169,6 ±7,6	9,04±0,37	I/III.	P<< 0,001
III.	Durstend	—	11	161,4 ±10,6	1,12±0,23	II/IV.	P<< 0,001
IV.	Durstend	Fonurit	11	156,4 ±6,5	3,15±0,38	III/IV.	P<0,001

* Mittelfehler

TABELLE 66

Wirkung von Acetazolamid (Fonurit) auf die Urinentleerung und die durch Nikotin, bzw. Piton verursachte Diuresehemmung intakter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Durchschnittliche Urinentleerung in % des im Körper verbliebenen Wassers			
				60'	90'	120'	180'
I.	Unbehandelt	10	201,0 ±10,8*	79,2 ±5,4	99,0 ±5,3	103,9 ±5,4	107,9 ±5,8
II.	Fonurit	10	176,0 ±8,5	81,0 ±4,6	96,7 ±4,9	106,1 ±4,5	111,4 ±4,9
III.	Nikotin	10	201,0 ±13,5	5,7 ±2,2	19,0 ±4,1	46,8 ±5,0	97,7 ±4,9
IV.	Fonurit + Nikotin	10	223,5 ±11,1	7,9 ±2,8	16,0 ±4,5	45,8 ±7,5	100,6 ±5,6
V.	Piton	10	191,5 ±9,6	38,2 ±4,2	51,7 ±5,5	68,7 ±6,9	105,1 ±5,0
VI.	Fonurit + Piton	10	193,5 ±5,2	33,1 ±7,4	55,4 ±7,5	85,2 ±5,3	121,4 ±4,1
* Mittelfehler				I/II.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
				I/III.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
				I/IV.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
				I/V.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001
				I/VI.	P < 0,001	P < 0,001	0,05 > P > 0,02
				III/IV.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
				V/VI.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 67

Wirkung von Acetazolamid (Fonurit) auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininleerung intakter, bzw. hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)	
						Na	K	Cl	Na	K	Cl			
I.	Intakt	—	10	185,0 ±10,2*	5,0±0,2	20,5 ±4,2	9,9 ±1,4	24,2 ±4,2	99,3 ±20,8	48,3 ±6,4	118,5 ±19,6	2,0 ±0,2	0,72 ±0,15	
II.	Intakt	Fonurit	10	179,5 ±13,2	9,1±0,3	99,9 ±6,9	48,6 ±1,6	18,6 ±3,0	902,1 ±70,6	442,9 ±20,8	204,3 ±33,8	2,1 ±0,2	0,69 ±0,08	
III.	Hypophys-ektomiert	—	10	157,5 ±9,8	1,9±0,2	18,2 ±2,6	17,1 ±3,0	22,7 ±5,6	31,9 ±3,9	31,7 ±5,8	36,8 ±8,7	1,5 ±0,4	0,41 ±0,05	
IV.	Hypophys-ektomiert	Fonurit	10	148,0 ±3,8	3,8±0,3	127,8 ±6,8	50,2 ±6,0	29,4 ±4,6	468,5 ±19,8	180,4 ±15,6	108,5 ±18,2	2,8 ±0,3	0,46 ±0,06	
* Mittelfehler					I/II.	P ≪ 0,001	P ≪ 0,001	P ≪ 0,001	P > 0,05	P ≪ 0,001	P ≪ 0,001	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05
					I/III.	P ≪ 0,001	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	
					III/IV.	P < 0,001	P ≪ 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P ≪ 0,001	P < 0,001	P < 0,01	0,02 > P > 0,01	P > 0,05
					II/IV.	P ≪ 0,001	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02
					I/IV.	P < 0,01	P ≪ 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P ≪ 0,001	P < 0,001	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P > 0,05

Wahrscheinlichkeit:

ersichtlich, gelangt der diuretische Effekt des Fonurit im Falle einer Piton-(Organon) Behandlung nicht zur Entwicklung: es kommt zur Antidiurese. Fonurit ist auch nicht imstande, die im Falle einer Freisetzung des endogenen antidiuretischen Hormons sich entwickelnde Oligurie zu beheben, denn unsere Versuche weisen darauf hin, dass Nikotindarreichung sowohl bei fonuritbehandelten als auch bei unbehandelten Ratten gleichermaßen Antidiurese verursacht.

Im weiteren suchten wir festzustellen, ob die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung der intakten bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten durch die Fonuritbehandlung beeinflusst wird. (Die Versuchsanordnung war die gleiche wie oben. Die Ratten wurden mit 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser belastet, die Fonuritdosis war auch hier 62,5 mg/100 g Körpergewicht. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 67. Sie lässt feststellen, dass bei den intakten Ratten die Fonuritbehandlung eine beträchtliche Erhöhung der Natrium- und Kaliumkonzentration des Urins, sowie der entleerten Elektrolytmenge zur Folge hatte, während Na/K-Quotient und Kreatininentleerung nicht wesentlich verändert waren. Die Fonuritbehandlung erhöhte — bei unverändert niedriger Kreatininentleerung — die Urinmenge der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten, sowie auch den Elektrolytgehalt des Urins sehr erheblich, doch blieben diese Verschiebungen weit hinter jenen zurück, die wir bei den fonuritbehandelten intakten Ratten registrierten.

Die erörterten Untersuchungen weisen darauf hin, dass Fonurit den Wasserhaushalt der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten weitgehend beeinflusst. Es bestehen also zwischen Hypophyse und Fonuriteffekt Zusammenhänge, denn die Intensität der diuretischen und saluretischen Wirkung des Fonurit hängt auch von der Anwesenheit der Hypophyse ab. Unsere Versuche haben gezeigt, dass die Menge und der Elektrolytgehalt des Urins bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten sich nicht in dem gleichen Masse erhöht wie bei den intakten Tieren. Das Fonurit scheint den Gleichgewichtszustand des Wasserstoffwechsels offenbar auch bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten durch seine direkte, auf die tubulären Epithelzellen gerichtete Wirkung zu verändern, doch sind die Abweichungen dann weniger ausgesprochene. Diese Untersuchungsreihe spricht ebenfalls dafür, dass die Funktion der Diuretika auch von zahlreichen konditionalen Faktoren — so von der Anwesenheit einer funktionstüchtigen Adenohypophyse — abhängt. Es ist nämlich wahrscheinlich, dass in Ermangelung der Vorderlappenhormone eine Herabsetzung der glomerulären Filtration resultiert (hierauf deutet im vorliegenden Versuch die Verringerung des Kreatiningehaltes im Urin hin), und diese Abweichung hat zur Folge, dass der renale Effekt der Diuretika — in diesem Falle des Fonurit — weniger zur Geltung kommt.

Es muss aber auch betont werden, dass nach Fonuritverabreichung die oral leitungswasserbelasteten, seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere wesentlich mehr Urin entleeren als die unbehandelten hypophysektomierten. Somit scheint die nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretende Antidiurese nicht nur mit gewissen Hormonen, sondern auch mit den über einen tubulären Angriffspunkt verfügenden Diuretika günstig zu beeinflussen sein.

6. Chlorothiazid

In den letzten Jahren ist mehrerorts über gute therapeutische Erfolge berichtet worden, die man bei der Ausprobierung eines neuen, auch peroral applizierbaren Diuretikums an einem ausgedehnten Krankengut erzielte (20, 73, 86, 272, 336, 442,

460, 470, 610, 616, 834, 912, 1089, 1142, 1144, 1162, 1216, 1219, 1256, 1435). Das neue Medikament, das Chlorothiazid, wurde 1957 von NOVELLO und SPRAGUE (1042) synthetisiert. Es entspricht chemisch den Benzothiadiazinderivaten. Die tierexperimentell-pharmakologischen Untersuchungen wiesen darauf hin, dass es über intensive natriuretische und chloruretische Fähigkeiten verfügt und auch die Wasserexkretion erheblich steigert (43, 96, 97, 223, 465, 558, 741, 760, 887, 1086, 1097, 1191). Das pH des Urins verschiebt es in alkalischer Richtung, es steigert die Kalium- und Bikarbonatentleerung, ohne jedoch gewöhnlich die glomeruläre Filtration zu beeinflussen. (Zu bemerken ist, dass neuerdings auch einige Mitteilungen erschienen sind, nach denen in hohen Dosen einverleibtes Chlorothiazid eine mässige Herabsetzung der glomerulären Filtration bewirken kann (128, 238, 712, 867, 1134). Die Einzelheiten seines Wirkungsmechanismus sind noch ungeklärt. Ausser Zweifel steht, dass in seiner diuretischen und saluretischen Wirkung die Hemmung der Carboanhydraseaktivität der tubulären Epithelzellen eine bedeutende Rolle spielt (96, 1086), doch weiss man heute noch nicht, ob es daneben nicht auch die Funktion anderer Enzyme beeinflusst. Über Beobachtungen an Kranken ist neuerdings von verschiedenen Autoren berichtet worden: es konnte mit gutem Erfolg bei mit Salz- und Wasserretention einhergehenden Zuständen zur Anwendung gebracht werden (73, 834, 1044), ferner bei kardialer Dekompensation (73, 442), bei gewissen Nierenleiden (1216), bei vaskulär dekompensierter Leberzirrhose (834, 1026, 1045, 1248, 1256), sowie auch bei der Behandlung der Hypertonie-Krankheit (10, 237, 460, 461, 610, 712, 846, 1131, 1211, 1284, 1435). Interessant ist, dass es auf den Wasserhaushalt der an Diabetes insipidus leidenden Kranken bzw. Ratten einen paradoxen Effekt entfaltet: es setzt hier die Wasseraufnahme und auch die entleerte Urinmenge herab (13, 194, 254, 255, 497, 603, 730–732, 871, 1134). Seine antidiuretische Wirkung beim Diabetes insipidus haben wir sowohl an unserem Krankengut, als auch in früheren Untersuchungen an hypophysenstiellädierten Ratten beobachtet (305, 797). Sein diuretischer Effekt bei Ratten kommt auch im Falle von Begleitschäden der Niere (Röntgen-Nephritis, Pyelonephritis, partielle Nephrektomie) zur Geltung (172–174). Nach CHART und Mitarbeitern (223) beeinflusst es den Wasserstoffwechsel adrenaletomierter Ratten und vermag auch die antidiuretische Wirkung der Hypophysenhinterlappenpräparate zu antagonisieren (223), während die Untersuchungen von PRINO (1098), sowie unsere eigenen Befunde dafür sprechen, dass es die nach Verabfolgung von Hypophysenhinterlappenpräparaten auftretende Antidiurese nicht aufhebt.

Nachdem die im vorigen Kapitel besprochenen Untersuchungen zwischen Hypophyse und Fönorotwirkung gewisse Zusammenhänge zutage gefördert hatten, schien es lohnend, diese Versuche auch an chlorothiazidbehandelten intakten und seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten zu wiederholen. Die Versuchsanordnung war die übliche. (Die Tiere wurden peroral mit 5% ihres Körpergewichtes Leitungswasser belastet, die Urinmenge acht Stunden hindurch gemessen und die Ergebnisse als Summations-Urinentleerung bewertet. Das Chlorothiazid (Chlotride, Merck) gelangte in Gaben von 25 mg/100 g Gewicht — in der Hydrierflüssigkeit suspendiert — per os zur Anwendung.) Die Ergebnisse sind in Tabelle 68 zusammengefasst. Wie ersichtlich, entleeren die oral leitungswasserbelasteten intakten Tiere auf die Wirkung der Chlorothiazidmedikation während der achtstündigen Beobachtungsperiode bedeutend mehr Urin, aber auch die Urinmenge der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten wurde von dem Chlorothiazid beeinflusst: es resultierte eine Erhöhung der Summations-Urinentleerung (in diesem Versuch war der Unterschied in der Summations-Urinentleerung zwischen unbehandelten hypophysektomierten und chlorothiazidbehandel-

TABELLE 68

*Wirkung von Chlorothiazid auf die Summations-Urinentleerung intakter
und hypophysektomierter Ratten*

Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Warscheinlichkeit
Intakt	—	19	187,4 ±5,9*	6,46±0,17	P << 0,001
Intakt	Chlorothiazid	10	211,0 ±6,9	11,86±0,47	
Hypophysektomiert	—	30	152,7 ±5,9	2,64±0,31	P > 0,05
Hypophysektomiert	Chlorothiazid	13	156,9 ±9,1	3,86±0,77	

* Mittelfehler

TABELLE 69

Wirkung von Chlorothiazid auf die Summations-Urinentleerung durstender Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Summations-Urinentleerung	Wahrscheinlichkeit	
I.	Trinkwasser ad libitum	—	14	181,1 ±9,6*	6,65±0,13	I/II.	P < 0,001
II.	Trinkwasser ad libitum	Chlorothiazid	11	175,5 ±2,5	8,99±0,50	I/III.	P << 0,001
III.	Durstend	—	15	165,7 ±8,0	0,93±0,20	II/IV.	P << 0,001
IV.	Durstend	Chlorothiazid	12	193,8 ±6,1	2,88±0,45	III/IV.	P < 0,001

* Mittelfehler

ten hypophysektomierten Tieren nicht signifikant), doch wurden die bei den intakten Tieren erhaltenen Werte nicht erreicht.

Wir haben die Wirkung des Chlorothiazids auch an dehydrierten Ratten verfolgt. Zu diesem Zweck wurde je eine Gruppe der Versuchstiere drei Tage bei trockener Nahrung gehalten und ihnen auch das Trinkwasser entzogen. Wie Tabelle 69 zu ent-

nehmen ist, war das Chlorothiazid auch im Falle der Dehydrierung wirksam. Die entleerte Urinmenge war nicht nur bei den mit Trinkwasser ad libitum versehenen, sondern auch bei den durstenden Tieren erhöht, allerdings blieb die Summations-Urin-entleerung der chlorothiazidbehandelten, dehydrierten Tiere beträchtlich hinter den Werten der unbehandelten Kontrollen zurück.

Demgegenüber hob das Chlorothiazid die renale Wirkung des antidiuretischen Hormons nicht auf, denn Tabelle 70 zeigt, dass die antidiuretische Wirkung der Hypophysenhinterlappenpräparate auch bei den chlorothiazidbehandelten Ratten zum Ausdruck kommt. Es hob auch die infolge der durch Nikotinverabreichung ausgelösten Mobilisation des endogenen antidiuretischen Hormons eingetretene Wasserretention nicht auf.

Schliesslich haben wir untersucht, ob das Chlorothiazid die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter bzw. seit mehreren Wochen hypophysektomierter Ratten beeinflusst. Auch hier bedienten wir uns der schon geschilderten Methoden (orale Belastung mit 5% des Körpergewichtes Leitungswasser, fünfstündige Beobachtungsdauer, die Chlorothiaziddosis betrug auch hier 25 mg/100 g Körpergewicht). Die Ergebnisse veranschaulicht Tabelle 71. Aus der Tabelle erhellt, dass bei den intakten Ratten nach Chlorothiazidzufuhr die entleerte Urinmenge zunimmt, die Natrium-, Kalium- und Chlorkonzentration ist erhöht: die Tiere entleeren während der fünfstündigen Beobachtungszeit signifikant mehr Natrium, Kalium und Chlor als die unbehandelten Kontrollen. Die Natriumentleerung ist — gegenüber der Kaliumausscheidung — etwas intensiver; hierfür spricht auch die Erhöhung des Na/K-Quotienten. Die binnen fünf Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Gesamtkreatininmenge ist unverändert. Die unbehandelten, hypophysektomierten Tiere entleerten auch in diesem Versuch bedeutend weniger Urin als die intakten Kontrollen. Die Natrium-, Kalium- und Chlorkonzentration ist unverändert und die Kreatininentleerung herabgesetzt (angesichts der grösseren Streuung ist die Abweichung nicht signifikant). Die binnen fünf Stunden entleerte Gesamt-Natrium- und -Chlormenge ist deutlich vermindert, die Kaliummenge aber kaum verändert. Das Chlorothiazid erwies sich auch bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren als wirksam: die Urinmenge war vermehrt, die Elektrolytkonzentration ausgesprochen erhöht und während der fünfstündigen Beobachtungsperiode gelangte — bei praktisch unveränderter Kreatininentleerung — bedeutend mehr Natrium, Kalium und Chlor zur Ausscheidung. Die Erhöhung des Na/K-Quotienten ist nach der Chlorothiazidbehandlung bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten — gegenüber den intakten Kontrollen — noch ausgeprägter, was bedeutet, dass die Entleerung des Natriums mehr gesteigert ist als die des Kaliums. Die binnen fünf Stunden entleerte und auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Urinmenge der chlorothiazidbehandelten hypophysektomierten Tiere übertraf die bei den unbehandelten hypophysektomierten erhaltene, erreichte aber die Werte der intakten Kontrollen nicht. Doch ist festzustellen, dass in der geringeren Urinmenge trotzdem mehr Natrium, Kalium und Chlor entleert wurde.

Unsere mit Chlorothiazid angestellten Versuche führten im wesentlichen zu ähnlichen Ergebnissen wie die mit Fonurit angestellten, indem zwischen der auf den Wasserstoffwechsel entfalteten Wirkung des Chlorothiazids und der Anwesenheit der Hypophyse gewisse Zusammenhänge zu beobachten sind. Diese Wechselbeziehungen äussern sich darin, dass das Chlorothiazid die nach oraler Leitungswasserbelastung bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten in Erscheinung tretende Wasser-

TABELLE 70

Wirkung von Chlorothiazid auf die Urinentleerung und die durch Nikotin, bzw. Piton verursachte Diureschemmung intakter Ratten

Nr.	Gruppe	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	Durchschnittliche Urinentleerung in % des im Körper verbliebenen Wassers			
				60'	90'	120'	180'
I.	Unbehandelt	10	189,5±8,0*	53,7±5,0	79,5±4,4	83,2±4,2	85,8±4,0
II.	Chlorothiazid	10	153,5±3,3	61,8±4,2	86,1±5,1	100,6±4,5	108,7±3,8
III.	Nikotin	10	209,5±13,7	5,2±2,1	12,4±2,5	31,6±4,3	75,7±4,1
IV.	Chlorothiazid + Nikotin	10	197,5±16,0	4,9±1,6	10,1±2,2	23,2±4,2	83,1±5,7
V.	Piton	10	205,5±14,2	26,1±2,8	35,1±3,1	49,7±5,1	75,1±7,4
VI.	Chlorothiazid + Piton	10	199,5±11,3	19,6±3,4	40,3±4,3	52,2±5,7	87,0±4,6

* Mittelfehler	} Wahrscheinlichkeit:	I/II.	P>0,05	P>0,05	0,02>P>0,01	P<0,001
		I/III.	P<<0,001	P<<0,001	P<<0,001	P>0,05
		I/IV.	P<<0,001	P<<0,001	P<<0,001	P>0,05
		I/V.	P<0,001	P<<0,001	P<0,001	P>0,05
		I/VI.	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05
		III/IV.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
		V/VI.	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Wahrscheinlichkeit:

retention mildert und gleichzeitig seine diuretische und saluretische Wirkung bei diesen Tieren weniger intensiv ist.

Bekanntlich ist die therapeutische Effektivität der Diuretika verschiedenen Einflüssen unterworfen. Es kann sich eine Resistenz herausbilden: bei ihrer Anwendung bleibt nämlich mitunter aus heute noch unbekannten Gründen die erwartete Steigerung der Wasser- und Salzexkretion aus. Nach unseren Untersuchungen ist auch die diuretische und saluretische Wirkung des Chlorothiazids das Ergebnis eines komplexen Vorganges, denn obwohl es die Wasser- und Elektrolytentleerung der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tiere — offenbar mittels seiner direkt auf die Epithelzellen der Nierentubuli gerichteten Wirkung — erhöht, ist die diuretische Reaktion unter solchen Umständen dennoch eine geringgradigere als bei den normalen Kontrollen. In dieser Wirkungsverminderung dürfte unseres Erachtens in erster Linie dem Umstand eine Rolle zukommen, dass bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten die renalen hämodynamischen Verhältnisse wesentlich verändert sind.

7. Diuretika und Cortison

Die Ergebnisse der in den vorangegangenen Kapiteln besprochenen Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die Wirkung der einzelnen Diuretika bis zu einem gewissen Grade an das Vorhandensein der Adenohypophyse gebunden ist, denn die renale Exkretion des Wassers und die gesteigerte Entleerung der Elektrolyte ist weniger intensiv, wenn die Hypophyse der Ratten zuvor entfernt wurde. Diese Versuche bieten natürlich keine Grundlage für die Annahme, dass die auf den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel ausgeübte Wirkung der Diuretika auf dem Wege über die Hypophyse zustande kommt. Es wäre nämlich unserer Ansicht nach verfehlt, anzunehmen, dass die benutzten Agenzien den Wasserhaushalt nicht unmittelbar, sondern durch Mobilisation der Hypophysenhormone — auf indirektem Wege — beeinflussen. Es dürfte eher davon die Rede sein, dass für das Zustandekommen einer, der normalen entsprechenden diuretischen und saluretischen Reaktion — gleich, durch welche Substanz verursacht — auch die Anwesenheit der funktionsfähigen Hypophyse erforderlich ist. In diesem Sinne muss der Hypophyse im Wirkungsmechanismus der Diuretika eine permissive Rolle zugesprochen werden. Der Angriffspunkt der Xanthinderivate, des Fonurits und Chlorothiazids, auf den Wasserstoffwechsel ist offensichtlich in erster Linie unmittelbar in der Niere zu suchen, und die Hypophyse hat nur die Aufgabe, diese renale Wirkung zu ermöglichen, mit anderen Worten: „zu gestatten“.

Nachdem Cortison die bei seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nach oraler Wasserbelastung zu beobachtende Antidiurese günstig beeinflusst, erschien es zweckmässig, die von den verschiedenen Diuretika auf den Stoffwechsel entfaltete Wirkung auch an mit Cortison verbehandelten Tieren zu studieren. Wir nahmen nämlich an, dass die Hypophyse ihre auf den Wasserhaushalt ausgeübte permissive Wirkung durch Vermittlung der Nebennierenrindenhormone entfaltet, d. h. die Wirkung der Diuretika bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten deshalb weniger intensiv ausfällt, weil unter solchen Umständen, d. h. in Ermangelung des ACTH, die funktionelle Kapazität der Nebennieren beträchtlich herabgesetzt ist.

Bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten und mit Cortison behandelten Tieren haben wir die Wirkung von Coffein, Diaphyllin, Fonurit und Chlorothiazid auf den Wasserstoffwechsel gleichermassen untersucht. Auch diese Versuche wurden nach der üblichen und schon beschriebenen Methode vorgenommen. (Die Tiere wurden

TABELLE 71

Wirkung von Chlorothiazid auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter, bzw. hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)	
						Na	K	Cl	Na	K	Cl			
I.	Intakt	—	10	189,0 ±10,4*	5,0±0,2	16,4 ±2,8	8,2 ±1,0	16,5 ±2,4	75,7 ±6,3	38,4 ±5,8	76,7 ±13,5	2,1±0,3	0,75±0,19	
II.	Intakt	Chlorothiazid	10	180,0 ±2,9	6,8±0,2	56,0 ±1,1	20,0 ±1,4	71,9 ±3,7	379,9 ±13,5	131,8 ±10,6	499,6 ±18,6	3,1±0,3	0,75±0,13	
III.	Hypophys-ektomiert	—	10	156,0 ±9,9	1,8±0,2	20,1 ±3,0	18,1 ±2,8	20,6 ±5,6	43,3 ±7,9	33,1 ±6,3	31,4 ±6,6	1,5±0,4	0,42±0,06	
IV.	Hypophys-ektomiert	Chlorothiazid	10	163,0 ±9,7	3,3±0,04	101,4 ±10,3	25,8 ±3,5	107,4 ±12,1	305,6 ±22,6	73,7 ±4,3	330,8 ±43,3	4,2±0,3	0,52±0,05	
* Mittelfehler					I/II.	P<0,001	P≪0,001	P<0,001	P≪0,001	P≪0,001	P<0,001	P≪0,001	0,05>P>0,02	P>0,05
					I/III.	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P<0,01	P>0,05	P>0,05
					III/IV.	P<0,01	P<0,001	P>0,05	P<0,001	P≪0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05
					II/IV.	P≪0,001	P<0,001	P>0,05	0,02>P>0,01	0,02>P>0,01	P<0,001	P<0,01	0,05>P>0,02	P>0,05
					I/IV.	P<0,01	P≪0,001	P<0,001	P<0,001	P≪0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P>0,05

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 72

Wirkung von Coffein und Cortison auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter, bzw. hypophysectomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge ($\mu\text{Äq}/100 \text{ g Körpergewicht}$)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	0,9%ige NaCl-Lösung	10	174,5 \pm 13,3*	5,2 \pm 0,2	33,3 \pm 2,1	18,4 \pm 1,9	33,9 \pm 3,2	170,1 \pm 11,9	92,6 \pm 7,5	169,2 \pm 16,4	1,9 \pm 0,2	0,81 \pm 0,09
II.	Intakt	Cortison + 0,9%ige NaCl-Lösung	10	171,5 \pm 13,0	5,6 \pm 0,2	37,9 \pm 2,5	19,8 \pm 1,8	36,9 \pm 4,3	211,1 \pm 16,1	110,1 \pm 10,1	204,4 \pm 24,3	2,1 \pm 0,2	0,87 \pm 0,05
III.	Intakt	Coffein	10	196,5 \pm 18,4	4,3 \pm 0,3	142,7 \pm 18,8	18,3 \pm 4,2	125,6 \pm 21,5	572,3 \pm 53,8	68,0 \pm 11,9	502,0 \pm 67,1	9,5 \pm 1,1	0,66 \pm 0,11
IV.	Intakt	Cortison + Coffein	16	183,1 \pm 9,4	5,0 \pm 0,5	103,2 \pm 11,2	20,2 \pm 1,6	84,1 \pm 9,6	481,5 \pm 57,8	97,7 \pm 12,6	430,8 \pm 9,7	5,3 \pm 0,5	0,75 \pm 0,07
V.	Hypophysectomiert	0,9%ige NaCl-Lösung	10	153,5 \pm 8,6	2,0 \pm 0,3	30,0 \pm 7,1	25,3 \pm 4,8	22,5 \pm 5,1	70,5 \pm 17,1	51,6 \pm 13,6	38,2 \pm 5,9	1,4 \pm 0,3	0,41 \pm 0,06
VI.	Hypophysectomiert	Cortison + 0,9%ige NaCl-Lösung	10	150,0 \pm 7,0	4,5 \pm 0,3	31,0 \pm 2,9	18,8 \pm 2,0	23,7 \pm 3,8	144,3 \pm 19,3	76,1 \pm 13,1	105,1 \pm 16,4	1,7 \pm 0,1	0,77 \pm 0,04
VII.	Hypophysectomiert	Coffein	10	181,0 \pm 6,8	1,5 \pm 0,2	203,3 \pm 28,0	24,0 \pm 3,9	109,1 \pm 21,4	267,5 \pm 32,0	33,5 \pm 5,9	137,0 \pm 22,9	9,8 \pm 1,6	0,28 \pm 0,04
VIII.	Hypophysectomiert	Cortison + Coffein	11	146,8 \pm 6,6	3,5 \pm 0,4	101,0 \pm 8,6	19,1 \pm 2,2	53,2 \pm 3,9	338,6 \pm 35,5	62,7 \pm 7,7	187,0 \pm 22,9	6,0 \pm 0,9	0,57 \pm 0,04
* Mittelfehler					I/II.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
					I/III.	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05
					II/IV.	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,01	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05
					III/IV.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05
					V/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P < 0,001
					V/VII.	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05
					VI/VIII.	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P < 0,01
					VII/VIII.	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	0,05 > P > 0,02
					I/V.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	P < 0,01
					II/VI.	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	0,02 > P > 0,01	0,05 > P > 0,02	P < 0,01	P > 0,05
					III/VII.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	P < 0,01
					IV/VIII.	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P > 0,05

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 73

Wirkung von Diaphyllin und Cortison auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter, bzw. hypophysectomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (μ Äq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (ml/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	0,9‰-ige NaCl-Lösung	10	177,0 \pm 13,2*	5,0 \pm 0,2	34,9 \pm 3,6	20,0 \pm 1,7	36,5 \pm 3,4	171,7 \pm 17,0	98,4 \pm 7,5	180,1 \pm 15,3	1,8 \pm 0,2	0,90 \pm 0,11
II.	Intakt	Cortison + 0,9‰-ige NaCl-Lösung	10	174,0 \pm 13,9	5,7 \pm 0,3	33,3 \pm 2,2	20,1 \pm 1,8	33,6 \pm 3,8	187,2 \pm 13,6	115,8 \pm 13,3	186,8 \pm 19,3	1,8 \pm 0,2	0,90 \pm 0,04
III.	Intakt	Diaphyllin	10	171,0 \pm 10,5	5,0 \pm 0,4	72,1 \pm 9,4	24,4 \pm 2,0	74,3 \pm 6,4	357,0 \pm 49,2	120,1 \pm 11,9	354,6 \pm 51,2	2,8 \pm 0,6	0,81 \pm 0,07
IV.	Intakt	Cortison + Diaphyllin	13	155,8 \pm 6,3	6,6 \pm 0,3	87,8 \pm 6,7	27,9 \pm 2,0	79,7 \pm 6,4	582,6 \pm 51,8	180,8 \pm 19,9	541,3 \pm 58,2	3,4 \pm 0,5	0,99 \pm 0,06
V.	Hypophys-ektomiert	0,9‰-ige NaCl-Lösung	10	155,0 \pm 9,4	2,1 \pm 0,2	27,1 \pm 4,7	21,7 \pm 1,9	21,8 \pm 5,3	58,1 \pm 11,6	45,1 \pm 3,9	41,1 \pm 6,3	1,4 \pm 0,3	0,42 \pm 0,05
VI.	Hypophys-ektomiert	Cortison + 0,9‰-ige NaCl-Lösung	10	153,5 \pm 6,6	4,4 \pm 0,3	33,0 \pm 2,1	20,7 \pm 1,8	28,2 \pm 2,3	146,4 \pm 16,9	92,9 \pm 11,9	123,9 \pm 14,2	1,7 \pm 0,2	0,68 \pm 0,05
VII.	Hypophys-ektomiert	Diaphyllin	10	157,0 \pm 9,3	2,5 \pm 0,3	139,2 \pm 25,2	28,9 \pm 9,1	92,5 \pm 28,2	283,3 \pm 41,2	58,2 \pm 16,6	188,3 \pm 28,7	6,7 \pm 1,5	0,41 \pm 0,05
VIII.	Hypophys-ektomiert	Cortison + Diaphyllin	12	157,9 \pm 9,0	4,0 \pm 0,5	79,3 \pm 10,8	29,8 \pm 4,1	44,6 \pm 5,6	293,8 \pm 48,7	102,7 \pm 9,2	167,5 \pm 24,2	2,8 \pm 0,4	0,73 \pm 0,05
* Mittelfehler					I/II.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
					I/III.	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05
					II/IV.	P > 0,05	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P < 0,001	0,02 > P > 0,01
					III/IV.	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02	P > 0,05
					V/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P > 0,05
					V/VII.	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,01	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05
					VI/VIII.	P > 0,05	P < 0,001	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02
					VII/VIII.	0,02 > P > 0,01	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	0,02 > P > 0,01
					I/V.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05
					II/VI.	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P > 0,05
					III/VII.	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01	0,02 > P > 0,01	0,05 > P > 0,02
					IV/VIII.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P > 0,05

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 74
Wirkung von Acetazolamid (Fonurit) und Cortison auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter, bzw. hypophysektomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge (µÄq/100 g Körpergewicht)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	—	10	178,0 ± 8,6*	5,2 ± 0,4	38,9 ± 8,8	16,9 ± 3,1	33,6 ± 6,1	196,3 ± 51,3	89,5 ± 16,5	172,4 ± 30,3	2,3 ± 0,3	0,91 ± 0,20
II.	Intakt	Cortison	10	141,5 ± 8,0	6,0 ± 0,3	38,6 ± 3,6	20,8 ± 2,3	35,0 ± 5,3	231,8 ± 22,3	124,7 ± 13,3	208,3 ± 27,2	2,0 ± 0,2	0,86 ± 0,05
III.	Intakt	Fonurit	10	177,0 ± 7,6	9,0 ± 0,3	105,0 ± 7,6	47,7 ± 3,5	28,5 ± 4,9	919,1 ± 65,3	424,9 ± 26,8	265,9 ± 37,8	2,3 ± 0,2	0,92 ± 0,10
IV.	Intakt	Cortison + Fonurit	13	157,3 ± 11,3	8,3 ± 0,4	114,3 ± 6,4	49,0 ± 2,7	38,2 ± 3,3	981,2 ± 39,4	416,6 ± 21,0	324,3 ± 24,9	2,4 ± 0,1	1,23 ± 0,07
V.	Hypophys-ektomiert	—	10	150,5 ± 9,9	1,9 ± 0,2	26,5 ± 4,7	20,7 ± 2,7	25,1 ± 6,6	49,0 ± 10,8	37,7 ± 5,4	40,1 ± 8,1	1,7 ± 0,4	0,47 ± 0,05
VI.	Hypophys-ektomiert	Cortison	10	157,0 ± 8,7	4,6 ± 0,2	34,2 ± 4,5	18,3 ± 1,3	24,0 ± 3,9	164,0 ± 22,7	85,7 ± 7,2	108,8 ± 18,3	1,9 ± 0,3	0,68 ± 0,05
VII.	Hypophys-ektomiert	Fonurit	10	148,5 ± 5,2	3,8 ± 0,4	136,4 ± 10,3	48,4 ± 4,3	33,4 ± 4,3	474,6 ± 23,0	172,9 ± 17,3	129,0 ± 22,3	3,0 ± 0,3	0,50 ± 0,08
VIII.	Hypophys-ektomiert	Cortison + Fonurit	11	150,0 ± 6,2	6,3 ± 0,5	110,9 ± 12,9	40,0 ± 5,1	34,8 ± 3,2	654,2 ± 49,6	239,7 ± 22,7	209,2 ± 18,7	3,0 ± 0,3	0,81 ± 0,11
* Mittelfehler					I/II.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
					I/III.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05
					II/IV.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001
					III/IV.	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01
					V/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01
					V/VII.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	0,05 > P > 0,02
					VI/VIII.	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,01	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	0,05 > P > 0,02
					VII/VIII.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,01	0,05 > P > 0,02	0,02 > P > 0,01	P > 0,05
					I/V.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P > 0,05
					II/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	0,02 > P > 0,01	P < 0,01	P > 0,05
					III/VII.	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05
					IV/VIII.	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01

Wahrscheinlichkeit:

TABELLE 75

Wirkung von Chlorothiazid und Cortison auf die Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatininentleerung intakter, bzw. hypophysectomierter Ratten

Nr.	Gruppe	Behandlung	Zahl der Tiere	Körpergewicht g	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Urinmenge ml	Konzentration (mÄq/l)			In 5 Stunden entleerte auf 100 g Körpergewicht berechnete Menge ($\mu\text{Äq}/100\text{ g Körpergewicht}$)			Natrium-Kalium Quotient	In 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht berechnete Kreatininmenge (mg/100 g Körpergewicht)
						Na	K	Cl	Na	K	Cl		
I.	Intakt	—	10	175,5 \pm 7,1*	5,2 \pm 0,2	18,8 \pm 2,8	9,4 \pm 1,1	19,1 \pm 2,4	91,0 \pm 15,4	45,3 \pm 5,2	94,1 \pm 13,2	2,0 \pm 0,2	0,88 \pm 0,19
II.	Intakt	Cortison	10	158,0 \pm 13,6	6,0 \pm 0,3	30,9 \pm 3,7	18,0 \pm 1,3	28,7 \pm 1,6	186,0 \pm 13,3	110,0 \pm 11,3	171,6 \pm 10,1	1,8 \pm 0,2	0,87 \pm 0,05
III.	Intakt	Chlorothiazid	10	165,5 \pm 7,7	7,3 \pm 0,3	62,0 \pm 3,9	21,2 \pm 2,9	71,5 \pm 7,8	459,8 \pm 43,7	147,5 \pm 21,4	531,4 \pm 69,8	3,4 \pm 0,4	1,01 \pm 0,07
IV.	Intakt	Cortison + Chlorothiazid	14	137,1 \pm 5,2	8,2 \pm 0,3	74,2 \pm 3,2	21,3 \pm 1,9	55,9 \pm 6,0	613,4 \pm 44,1	176,6 \pm 20,8	464,2 \pm 58,1	3,8 \pm 0,3	1,21 \pm 0,19
V.	Hypophys-ektomiert	—	10	156,5 \pm 9,9	1,7 \pm 0,2	17,9 \pm 2,5	16,1 \pm 3,0	24,0 \pm 5,2	28,8 \pm 3,4	27,1 \pm 4,2	36,6 \pm 7,6	1,6 \pm 0,4	0,39 \pm 0,05
VI.	Hypophys-ektomiert	Cortison	10	159,5 \pm	4,2 \pm 0,1	22,9 \pm 3,7	16,2 \pm 1,7	20,0 \pm 3,5	93,0 \pm 14,3	66,9 \pm 7,2	80,3 \pm 12,3	1,5 \pm 0,3	0,63 \pm 0,04
VII.	Hypophys-ektomiert	Chlorothiazid	10	156,0 \pm 7,6	3,2 \pm 0,4	110,0 \pm 12,5	30,1 \pm 4,9	114,7 \pm 9,9	315,1 \pm 21,8	89,6 \pm 10,7	344,6 \pm 39,6	3,8 \pm 0,4	0,48 \pm 0,17
VIII.	Hypophys-ektomiert	Cortison + Chlorothiazid	14	144,3 \pm 7,1	6,5 \pm 0,2	68,0 \pm 3,0	19,1 \pm 1,2	51,4 \pm 3,3	429,7 \pm 7,6	123,4 \pm 7,5	322,6 \pm 14,7	3,6 \pm 0,2	0,71 \pm 0,15
* Mittelfehler					I/II.	0,05 > P > 0,02	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05
					I/III.	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P > 0,05
					II/IV.	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,01	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001
					III/IV	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05
					V/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05
					V/VII.	P < 0,01	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05
					VI/VIII.	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,001	P > 0,05
					VII/VIII.	P < 0,001	P < 0,01	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P > 0,05	P > 0,05
					I/V.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	0,02 > P > 0,01	P < 0,01	0,05 > P > 0,02
					II/VI.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	0,05 > P > 0,02	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,001	P > 0,05
Wahrscheinlichkeit:					III/VII.	P < 0,001	P < 0,01	P > 0,05	P < 0,01	P < 0,01	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02	P > 0,05
					IV/VIII.	P < 0,001	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P < 0,001	0,05 > P > 0,02	0,05 > P > 0,02	P > 0,05

mit 50% ihres Körpergewichtes Leitungswasser oral belastet, die entleerte Urinmenge nach Ablauf von fünf Stunden gemessen und der Natrium-, Kalium-, Chlor- und Kreatiningehalt der Urinproben mit den schon geschilderten Verfahren ermittelt. Die Dosen der einzelnen Diuretika waren die gleichen wie in den vorangegangenen Versuchen: vom Coffein wurden 20 mg/100 g Gewicht, vom Diaphyllin 4,8 mg/100 g, vom Fonurit 62,5 mg/100 g und vom Chlorothiazid 25 mg/100 g Körpergewicht gereicht. Coffein und Diaphyllin gelangten zur Zeit der Wasserbelastung — subkutan injiziert —, Fonurit und Chlorothiazid dagegen in der Hydrierflüssigkeit suspendiert zur Anwendung. Coffein und Diaphyllin wurden derart verdünnt, dass jede Ratte pro 100 g Gewicht 0,5 ml Lösung erhielt. Die Kontrollgruppen erhielten 0,5 ml/100 g Körpergewicht physiologische Kochsalzlösung — ebenfalls subkutan — gereicht. Cortison gelangte nur in einer Injektion zur Anwendung. 12 Stunden vor Beginn der Wasserstoffwechseluntersuchung wurden den Tieren 10 mg Adreson [Organon] subkutan gereicht.)

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 72–75 dargestellt, die feststellen lassen, dass Cortisonverabreichung bei den intakten Ratten nur mässige Veränderungen bewirkte. Die binnen 5 Stunden entleerte, auf 100 g Körpergewicht umgerechnete Urinmenge war wenig — kaum bewertbar — vermehrt und die Diuretikumbedingten Abweichungen im allgemeinen nicht wesentlich modifiziert. Weit ausgesprochenere Verschiebungen kamen dagegen auf die Cortisonbehandlung bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten zustande. Die Wasserretention war weniger ausgesprochen und die entleerte Elektrolyt- bzw. Kreatininmenge erhöht. Bei diesen Tieren erwiesen sich die einzelnen Diuretika auch in dieser Versuchsserie als weniger effektiv als bei den intakten Ratten.

Cortisonverabreichung hingegen rief in dieser Hinsicht wesentliche Abweichungen hervor, die sich vor allem darin äusserten, dass die diuretikumbedingten Veränderungen neben der gesteigerten Kreatininentleerung intensivere waren.

Die geschilderten Versuche dürften als Stütze für die Auffassung dienen, dass zur Entwicklung der entsprechenden diuretischen und saluretischen Reaktion auch das Vorhandensein einer funktionstüchtigen Hypophyse nötig ist. Sie zeigen gleichzeitig auch, dass die im Wasserstoffwechsel von der Hypophyse eingenommene permissive Rolle über die Nebennierenrindenhormone zur Geltung kommt.

Die Bedeutung dieser „Permission“ wurde in der Endokrinologie erstmals von INGLE (679, 680, 682, 683) erwogen, der an Hand zahlreicher Versuche nachwies, dass die Nebennierenrindensteroiden in gewissen endokrinen Prozessen eine permissive Rolle spielen (677, 678, 681, 684, 685, 687–690). Seine Konzeption ist seither von mehreren bestätigt worden (346, 385, 700, 724, 815, 950, 1157, 1158). Unsere Untersuchungen liefern im wesentlichen Daten für die Hypothese INGLES, denn sie weisen darauf hin, dass in Ermangelung der die Nebennierenrindenfunktionen steuernden Adenohypophyse die Zirkulation der Niere sich in pathologischer Richtung verschiebt: die glomeruläre Filtration lässt nach und — sofern man die renalen hämodynamischen Verhältnisse durch Cortisonzufuhr normalisiert — nimmt die die Wasser- und Salzretention steigernde Wirkung der Diuretika wieder ihren gewohnten Verlauf. (Erwähnt sei, dass wir die Wirksamkeit der benutzten Diuretika in einzelnen Fällen auch an bilateral adrenaletomierten Ratten untersucht haben und dabei im wesentlichen ähnliche Abweichungen feststellen konnten, wie bei den hypophysektomierten Tieren.)

Auf die Frage, inwieweit die mitgeteilten experimentellen Ergebnisse in die alltägliche klinische Praxis übertragen werden dürfen, geben unsere Untersuchungen

keine Antwort. Im Laufe der vergangenen Jahre wurde verschiedenerseits darüber berichtet, dass die den diuretischen Mitteln gegenüber sich mitunter manifestierende therapeutische Resistenz mit ACTH- und Rindensteroiddarreichung günstig zu beeinflussen ist (195, 204, 436, 611, 612, 1107—1109, 1120, 1147, 1213). Bei den beobachteten Kranken war nicht von einem manifesten Hypopituitarismus, von einer nachweisbar herabgesetzten Nebennierenrindenfunktion die Rede, dennoch ist es möglich, dass — wie auch die Ergebnisse anderer Autoren vermuten lassen (60, 356, 847, 855, 1084) —, auch hier die Verschlechterung des Nierenkreislaufs für das Ausbleiben der diuretischen und saluretischen Reaktion verantwortlich war. Natürlich kann man sich auch des Gedanken nicht erwehren, dass die Rindensteroidoide möglicherweise unmittelbar auf die tubulären Epithelzellen einwirken (die Suszeptibilität der Tubuliepithelzellen gegenüber dem Diuretikum wiederherstellen (611, 612, 1109)). Sie können ausserdem auch in extrarenale Mechanismen eingreifen (z. B. die Produktion des antidiuretischen Hormons drosseln usw., (332, 773, 775).) Dennoch sind wir auf Grund unserer Befunde der Ansicht, dass der gute therapeutische Effekt der Corticoide in diesen Fällen — wenigstens zum Teil — darauf zurückzuführen ist, dass ihre Verabreichung Normalisierung der Abweichungen in der renalen Hämodynamik herbeiführt.

V. TEIL

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustandes im Wasserhaushalt nimmt das Hypothalamus-Hypophysensystem eine wichtige Rolle ein, doch ist kaum zu bezweifeln, dass in der Sicherung der Homeostase nicht nur das ADH, sondern auch die Adenohypophyse beteiligt ist. Auf Grund der klinischen und morphologischen Beobachtungen und der experimentellen Befunde ist hinsichtlich des Wasserstoffwechsels zwischen Hypophysenvorderlappen und Hypophysenhinterlappen ein Antagonismus anzunehmen: während nämlich das antidiuretische Hormon in den tubulären Epithelzellen die Reabsorption des Wassers steigert und so eine Konzentrierung des Urins und eine Verringerung der Urinmenge bewirkt, entfaltet die Adenohypophyse eine „diuretische“ Wirkung. Diese „diuretische Funktion“ ist aber in ihren Einzelheiten noch absolut nicht geklärt. Es ist auch nicht bekannt, welches der hypophysären Hormone für den diuretischen Effekt verantwortlich ist, bzw. wie — über welchen Mechanismus — dieser diuretische Effekt zur Geltung kommt.

Im Laufe unserer eigenen Versuche haben wir die Wirkung der Adenohypophyse auf den Wasserhaushalt studiert.

Es konnte festgestellt werden, dass nach der Entfernung der Hypophyse im Wasserhaushalt der Ratten charakteristische Abweichungen zustande kommen. Wird nach der Operation orale Belastung mit Leitungswasser oder physiologischer Natriumchloridlösung vorgenommen, so resultiert eine vorübergehende Steigerung der diuretischen Reaktion, dann hört die polyurische Phase auf und macht einer Antidiurese Platz. Die Tiere sind ausserstande, das eingeführte Wasser zu entleeren, es kommt zur Wasserretention. Die diuretische Reaktion bleibt auch dann aus, wenn die Ratten anstatt mit Leitungswasser mit physiologischer Kochsalzlösung belastet werden bzw. das Wasser nicht oral, sondern intraperitoneal eingeführt wird. Natrium-, Kalium- und Chlorgehalt des Urins lassen nach, während sein spezifisches Gewicht nicht wesentlich verändert ist.

Nach der Hypophysektomie steigt die spontane Wasseraufnahme der Tiere vorübergehend erheblich an, doch ist dieser Diabetes-inspidus-artige Zustand nicht von Dauer. Die Polydipsie lässt allmählich nach und etwa 2–3 Wochen nach der Operation entspricht die spontane Wasserkonsumption im wesentlichen der während der präoperativen Phase gefundenen. Die spontane Wasseraufnahme ist im Verhältnis zu den Kontrollwerten nicht verringert, ungeachtet dessen, dass die Tiere im Laufe der oralen Leitungswassereinfuhr Wasser retinieren. Die hypophysektomierten Ratten leiden somit an einer besonderen Störung des Wasserstoffwechsels, die in latenter Form vorhanden ist und bei der Anwendung oraler Wasserbelastungen manifest wird. Oberflächliche Untersuchung kann den Wasserhaushalt sogar als normal erscheinen lassen und die pathologischen Abweichungen werden nur durch Anwendung entsprechender Eingriffe nachweisbar.

Auf Grund unserer Untersuchungen können wir zu der Frage, auf welche Weise die nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretende Wasserretention zustande

kommt, nicht entschieden Stellung nehmen, doch kann festgestellt werden, dass in der Hervorrufung der Antidiurese primäre Hypodipsie, Exsikkose, Dehydratation, Nierenatrophie, protrahierte Magenentleerung, herabgesetzte intestinale Wasserresorption, Hypometabolismus, Hypoproteinämie, Blutdrucksenkung, Hypokalämie, Hyponatriämie als primäre Faktoren nicht in Frage kommen. ADH und Aldosteron sind für das Zustandekommen der Wasserretention ebenfalls nicht verantwortlich zu machen, obwohl beide Hormone auch nach der Entfernung der Hypophyse weiterproduziert werden.

Unsere Versuche weisen darauf hin, dass die nach der Hypophysectomie zu beobachtende Antidiurese — wenigstens zum Teil — auf die in der renalen Hämodynamik eintretenden Veränderungen, d. h. auf die Verminderung der glomerulären Filtration, zurückzuführen ist. Diese Annahme wird durch mehrere Beobachtungen unterstützt. Wir wiesen nämlich nach, dass mit dem Urin der seit mehreren Wochen hypophysectomierten Ratten nach oraler Zufuhr von Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung weniger Kreatinin, und nach Xylosebelastung weniger Xylose entleert wird. Auch die exogenen Kreatinin-Clearancewerte wurden als bedeutend niedriger befunden als normalerweise. Weiter stellten wir fest, dass Cortisonverabreichung — ausser der Aufhebung der Wasserretention — die Kreatinin- und Xyloseentleerung, sowie auch die Werte der exogenen Kreatinin-Clearance normalisiert.

Die Herabsetzung der glomerulären Filtration kann in erster Linie durch die Verminderung der kreisenden Blutmenge hervorgerufen sein. Die Veränderungen des renalen Kreislaufes können auch durch die nach der Hypophysectomie zur Entwicklung gelangende Hypotension, Hypoproteinämie und die Störungen im Elektrolythaushalt begünstigt werden. Unsere eigenen Versuche lassen auch die Rolle anderer, von uns nicht untersuchter Faktoren nicht ausschliessen.

Ferner ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass in der Hervorrufung der nach der Hypophysectomie auftretenden Antidiurese neben den Verschiebungen in der renalen Hämodynamik auch tubuläre Faktoren mitbeteiligt sind. Unsere eigenen Versuche geben auf diese Frage keine entscheidende Antwort. Obzwar in den Nieren der hypophysectomierten Ratten beträchtliche histochemische Abweichungen zu beobachten sind, bleibt das Problem, ob die gefundenen Abweichungen mit der Antidiurese in ursächlichem Zusammenhang stehen, auch weiterhin ungelöst. Das Nachlassen der Succindehydrogenaseaktivität und Cytochromoxydaseaktivität der tubulären Epithelzellen, sowie die Verringerung ihrer SH-haltigen Stoffe können in der Hervorrufung der Wasserretention als kausale Faktoren nicht in Frage kommen, weil nach Einfuhr des diuretischen Reaktion normalisierenden Cortisons Enzymaktivität und SH-Substanzgehalt auch weiterhin niedrig bleiben.

Bei den hypophysectomierten Tieren ist auch die PAS-Positivität des Bürstensaumes in den Epithelzellen der proximalen Tubuli wesentlich herabgesetzt. Diese Abweichung wird durch Cortisonverabreichung behoben: bei den cortisonbehandelten, hypophysectomierten Ratten scheint die PAS-Positivität des Bürstensaumes normal. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Beziehungen zwischen den histochemisch nachweisbaren Veränderungen der proximalen Kanälchen und dem Entstehen der Antidiurese als erwiesen betrachten zu können.

Jedenfalls besteht die Möglichkeit, dass in der Auslösung der auf die Hypophysectomie folgenden Antidiurese auch die vom antidiuretischen Hormon unabhängig zustande kommende Steigerung der tubulären Wasserreabsorption eine Rolle spielt. Gleichzeitig ist anzunehmen, dass die diuretische Wirkung des Cortisons ausser der Erhöhung

der glomerulären Filtration auch darin zum Ausdruck kommt, dass es die Resorption des Wassers seitens der Tubuli hemmt.

Somatotrophes Hormon, Insulin, Glukagon, Oestrogenes Hormon, Progesteron, Testosteron, Schilddrüsenhormon (Thyreoideaextrakt bzw. Thyroxin), Adrenalin und Oxytocin hoben die Antidiurese der seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten nicht auf. Das Fehlen dieser Hormone kann somit nicht als die Ursache für die im Anschluss an die Hypophysektomie auftretende Wasserretention sein. Desgleichen messen wir diesbezüglich auch der Thymusdrüse, den eventuellen Hormonen des Corpus pineale, dem Parathormon, dem MSH und den Hormonen des Nebennierenmarkes keine Bedeutung bei.

Nach Cortison-, Desoxicorticosteronazetat- und ACTH-Verabreichung hörte die Antidiurese bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Ratten auf: orale Wasserbelastungen hatten eine typische diuretische Reaktion zur Folge. Dieser Befund deutet also darauf hin, dass in der Hervorrufung der nach der Hypophysektomie in Erscheinung tretenden Antidiurese dem Fehlen des ACTH eine bedeutende Rolle zukommt. Bei hypophysektomierten Tieren kommt die Antidiurese höchswahrscheinlich deshalb zustande, weil nach der Entfernung der Hypophyse die Nebennierenrindenfunktion eine unzulängliche ist. Nach unseren Ergebnissen ist somit das diuretische Hormon der Adenohypophyse — zumindest bei Ratten — das die Sekretion der Corticosteroide stimulierende ACTH, und es besteht kein Grund zu der Annahme, dass die Adenohypophyse ausserdem noch einem anderen, von den übrigen Hypophysenhormonen abzusondernden, spezifisch—diuretischen Wirkstoff erzeugt. Doch muss erwähnt werden, dass diese letztere Möglichkeit — obzwar sehr unwahrscheinlich — auf Grund unserer eigenen Untersuchungen mit voller Sicherheit nicht zu verwerfen ist.

Die nach der Hypophysektomie zu beobachtende Antidiurese ist mit gewissen diuretischen Mitteln günstig zu beeinflussen. Acetazolamid (Fonurit) bzw. Chlorothiazid (Chlotride) setzt nämlich bei hypophysektomierten Ratten die Wasserretention herab und die entleerte Urinmenge erreicht in einem Teil der Fälle die Durchschnittswerte der unbehandelten, nicht operierten Tiere, oder kommt ihnen nahe. Novurit, Aethanol, Spironolakton, Coffein und Diaphyllin heben die Wasserretention hypophysektomierter Ratten nicht auf.

Es ist bekannt, dass der entsprechende diuretische und saluretische Effekt von zahlreichen konditionalen Faktoren abhängt. Unseren Untersuchungen zufolge kann der Wirkungsgrad der Diuretika auch durch unzureichende Hypophysenfunktion modifiziert werden. Nach Verabreichung der angewandten Diuretika ist nämlich bei den seit mehreren Wochen hypophysektomierten Tieren die renale Exkretion des Wassers bzw. die gesteigerte Entleerung der Elektrolyte nicht so intensiv wie bei den intakten Tieren. Die nach Einverleibung von Xanthinderivaten (Coffein, Diaphyllin) zu beobachtende gesteigerte Natrium- und Chlorentleerung, die bei Acetazolamid- bzw. Chlorothiaziddarreichung vorkommende Hypernatriurie, Hyperkalurie und Hyperchlorurie, sowie die Vermehrung der Urinmenge kommen auch bei den hypophysektomierten Ratten zustande, doch sind diese Veränderungen gegenüber den bei den intakten Tieren gefundenen geringeren Grades. Die vom Aethanol bzw. Spironolakton auf den Wasser- und Salzhaushalt entfaltete Wirkung kommt bei hypophysektomierten Tieren überhaupt nicht zur Geltung.

Wir glauben aus unseren Untersuchungen den Schluss ziehen zu können, dass für die Entwicklung der adaequaten diuretischen und saluretischen Wirkung auch das Vorhandensein der Hypophyse erforderlich ist. Die Hypophyse spielt unseres Erach-

tens in der Wirkung der Diuretika eine permissive Rolle. Es wäre nämlich verfehlt, anzunehmen, dass die einzelnen Diuretika ihre Wirkung über die Hypophyse — durch Zwischenschaltung der Hypophysenhormone — entfalten. Ihr Angriffspunkt ist offenbar vor allem unmittelbar in den Nieren zu suchen, und die Hypophyse hat nur die Aufgabe, diese renale Wirkung zu ermöglichen, „zuzulassen“.

Nach unserer Annahme erfüllt die Adenohypophyse ihre auf den Wasserhaushalt ausgeübte permissive Rolle auf dem Wege über die Nebennierenrindenhormone. Im Sinne dieser Hypothese rufen die Diuretika bei den hypophysektomierten Tieren im Wasser- und Salzstoffwechsel nur geringgradige Veränderungen hervor, weil unter solchen Umständen — in Ermangelung des ACTH — die funktionelle Kapazität der Nebennierenrinde bedeutend verringert, und deshalb auch die glomeruläre Filtration eine niedrigere ist. Eine Stütze für diese Auffassung bilden jene Versuche, im Laufe derer wir nachwiesen, dass bei hypophysektomierten Tieren nach Cortisonbehandlung die diuretikumbedingten Abweichungen in ausgeprägterer Form zur Geltung kommen. Der günstige Einfluss des Cortisons ist unseres Erachtens vor allem darauf zurückzuführen, dass es Normalisierung der renalen hämodynamischen Abweichungen bewirkt, doch sei betont, dass auf Grund unserer Untersuchungen auch Wirkungen des Cortisons in anderer Richtung (tubuläre, extrarenale Effekte) nicht mit vollkommener Sicherheit auszuschliessen sind.

In den letzten Jahren hat sich immer stärker die Ansicht verbreitet, dass die Sekretion der Adenohypophysenhormone vom Hypothalamus gesteuert wird. Aus diesem Grunde haben wir einen ansehnlichen Teil der Wasserstoffwechseluntersuchungen auch an Ratten mit transplantierte Adenohypophyse durchgeführt, um hinsichtlich der hypothalamischen Regulation der diuretischen Funktion Stellung nehmen zu können.

Die Versuche zeigten, dass die in die vordere Augenkammer transplantierte, und so ihrer unmittelbaren hypothalamischen Verbindungen sicher beraubte Adenohypophyse nicht soviel diuretischen Wirkstoff zu erzeugen vermag, als zur Aufrechterhaltung des normalen Zustandes des Wasserhaushaltes benötigt wird. Bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten kämen nämlich Wasserhaushaltsstörungen der gleichen Art und Entwicklung zustande, wie sie bei den hypophysektomierten Tieren zu beobachten waren. Namentlich nach oraler Einfuhr von Leitungswasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung kam auch bei den über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten nach der vorübergehenden polyurischen Phase eine Wasserretention zustande, die diuretische Reaktion blieb aus. Herabgesetzt war auch die Elektrolyt- und Kreatininentleerung, sowie die exogene Kreatinin-Clearance.

Unsere Versuche lassen also vermuten, dass in der Steuerung der diuretischen Funktion der Adenohypophyse dem Hypothalamus eine wesentliche Rolle zukommt. Ein Beweis für diese Vermutung ist auch, dass die in die Sella turcica transplantierte, und infolgedessen von den portalen Gefäßen her vaskularisierte Adenohypophyse den normalen Wasserstoffwechsel aufrecht zu erhalten vermag.

Da nach unseren Untersuchungen für die diuretische Funktion der Adenohypophyse das ACTH verantwortlich ist, haben unsere Versuche einen neuen Beweis dafür geliefert, dass die Sekretion dieses Hormons der Lenkung des Hypothalamus untersteht. Die über eine transplantierte Adenohypophyse verfügenden Ratten sezernieren nämlich kein, oder nur wenig ACTH, weshalb die funktionelle Kapazität der Nebennierenrinde nachlässt und so der Wasserhaushalt eine Verschiebung in die für die hypophysektomierten Tiere charakteristische pathologische Richtung erfährt.

THE ROLE OF THE HYPOTHALAMUS-ADENOHYPOPHYSIS SYSTEM IN WATER METABOLISM

Conclusions

In the regulation of the water metabolism the hypothalamo-hypophyseal system plays a significant role. It can, however, hardly be contested that the maintenance of homeostasis is solely due to the antidiuretic hormone, but that the adenohypophysis also plays a part. Clinical and morphological observations as well as experimental data suggest that in the control of water metabolism there is presumably an antagonism between the anterior and posterior pituitary lobes; namely while the antidiuretic hormone increases tubular water reabsorption, decreases urinary output and concentrates it, the adenohypophysis exerts a „diuretic” effect. This „diuretic action” has not been so far elucidated in detail. It is not known which pituitary hormone is responsible for the diuretic effect or through which mechanism it comes into play.

In the course of our experiments we studied the effect of the anterior pituitary on the water metabolism in hypophysectomized rats.

It could be established that following the removal of the pituitary characteristic changes develop in the water metabolism of the rats. Following operation, after oral tap water and physiological saline loads the diuretic reaction increased transitorily, to be followed subsequently by antidiuresis. The animals were not able to excrete the water introduced and water retention could be observed. If the rats were loaded with physiological saline instead of tap water and if the latter was not administered orally but intraperitoneally the diuretic reaction also failed to occur. The sodium, potassium and chloride content of the urine decreased, but its specific gravity did not change significantly.

Following the removal of the pituitary the spontaneous water consumption of the animals transitorily showed a considerable increase. This diabetes insipidus-like state was, however, not constant. The polydipsia got gradually less pronounced and 2—3 weeks after the operation the spontaneous water consumption corresponded approximately to that observed in the preoperative phase. As compared to the control values the spontaneous water consumption did not decrease in spite of the fact that in the course of the oral tap water load the animals retained water. Hence, the hypophysectomized rats suffered from a peculiar disorder of the water metabolism which was present latently and only became manifest if oral water loads were applied. At a superficial examination the water metabolism might seem quite normal and the deviations could be observed only after the fluid load had been applied.

Our investigations do not offer an unequivocal explanation as to how the water retention following hypophysectomy is induced. It may, however, be established that

primary hypodipsia, exsiccosis, dehydration, renal atrophy, delayed emptying of the stomach, reduced intestinal water reabsorption, hypometabolism, hypoproteinaemia, hypotension, hypokalaemia, hyponatraemia are not primary causative factors. Neither the antidiuretic hormone nor aldosterone respectively are responsible for the water retention, although these two hormones continue to be produced after removal of the pituitary.

Our experiments suggest that the antidiuresis following hypophysectomy is at least partly due to the changes ensuing in renal haemodynamics and in particular to the reduction of glomerular filtration rate. This assumption is supported by several observations. We have namely demonstrated that if oral tap water or saline loads were administered to rats hypophysectomized several weeks earlier less creatinine was found in the urine. After xylose administration the urinary output of xylose decreased. The exogenous creatinine clearance values were considerably below the normal. It could also be established that administration of cortisone, associated with abolishment of the water retention, restored the reduced urinary creatinine and xylose excretion and exogenous creatinine clearance to the corresponding level of the controls.

The reduction of the glomerular filtration rate may in the first place be attributed to the decrease in the amount of the circulating blood. The change in renal haemodynamics may also be promoted by hypotension, hypoproteinaemia and the disorders of the electrolyte metabolism following hypophysectomy. On the basis of our own experiments the role of other factors not investigated by us cannot be ruled out.

There is the possibility that in evoking the antidiuresis following hypophysectomy besides the shifts occurring in renal haemodynamics tubular factors may also participate which must be taken into account. Our experiments do not solve this question unequivocally. Although we demonstrated in the kidneys of the hypophysectomized rats significant histochemical alterations the question as to whether the changes found were in causal connection with the antidiuresis was not settled. The reduction of the succindehydrogenase- and cytochromeoxydase- activity of the tubular epithelial cells, furthermore the decrease in the compounds containing SH groups cannot play a role as causative factors in the water retention, considering that after administration of cortisone the diuretic response was restored and yet the enzyme activity as well as the quantity of the SH groups still remained low.

In the hypophysectomized animals the PAS positivity of the brush border of the proximal tubular epithelial cells also decreased significantly. This alteration was abolished by cortisone administration. In the cortisone-treated hypophysectomized rats the PAS positivity of the brush border seemed normal. Further investigations are, however, needed to prove the correctness of the assumption that there is a causal correlation between this histochemical alteration and antidiuresis.

At any rate it is possible that in the production of the antidiuresis following hypophysectomy the enhancement of tubular water reabsorption which occurs independently of ADH plays a part too. It may also be assumed that the diuretic effect of cortisone may not only be attributed to the increased glomerular filtration rate, but also to a tubular action inhibiting water reabsorption.

Somatotroph hormone, insulin, glucagon, oestrogen hormone, progesterone, testosterone, thyroid hormone (thyroid-extract and thyroxine, respectively) epinephrine, or oxytocin administration did not abolish the antidiuresis of the rats hypophysectomized some weeks previously. Accordingly the lack of these hormones cannot be the cause of the water retention following hypophysectomy. Neither do we attribute any importance to the possible hormones of the thymus and the corpus pineale, to

parathormone and MSH, or to the hormones of the adrenal medulla in the production of antidiuresis.

Following administration of cortisone, desoxycorticosterone-acetate and ACTH the antidiuresis of the rats which had been hypophysectomized a few weeks previously ceased; on applying oral water loads a characteristic diuretic reaction developed. Hence, our investigations suggest that lack of ACTH plays an important role in evoking antidiuresis following hypophysectomy. In hypophysectomized animals water retention is undoubtedly a result of insufficient adrenal activity due to the removal of the pituitary. According to our results the diuretic hormone of the anterior pituitary, is thus — at least in rats — ACTH which stimulates the secretion of the corticosteroids, and there is no reason to assume that the anterior pituitary produces another specific diuretic substance which can be separated from the other hypophysial hormones. It should, however, be noted that this latter possibility — although it seems very improbable —, cannot be ruled out definitely on the basis of our investigations.

Antidiuresis following hypophysectomy can be favourably influenced by means of certain diuretics. Administration of acetazolamide (Fonurit) and chlorothiazid (Chlotride) increases the urinary output of hypophysectomized rats and in a proportion of the cases the amount of the excreted urine even reaches or approaches the values of the untreated, non-operated animals. Administration of novurit, ethanol spironolactone, caffen and diaphyllin does not abolish the water retention of hypophysectomized rats.

It is known that a suitable diuretic and saluretic effect depends upon numerous conditioning factors. Our experiments suggest that the effectiveness of the diuretics may also be modified by the functional capacity of the anterior pituitary. Namely, if diuretics were administered to rats hypophysectomized a few weeks previously the enhanced renal water and electrolyte excretion was not so intensive as that of the intact animals. After treatment with xanthine derivatives (caffein and diaphyllin) there was an increased Na and Cl excretion, and following acetazolamide and chlorothiazide administration, hypernatruria, hyperkaluria and hyperchloruria as well as a rise in the amount of the urine could be observed in hypophysectomized animals too. However, these differences were less marked compared to those found in intact animals. Ethanol and spironolactone did not exert any effect on the water metabolism in the hypophysectomized animals.

In our opinion these investigations enable the conclusion to be drawn that for the development of an adequate diuretic and saluretic effect the presence of the pituitary is necessary. We suggest that the hypophysis plays a permissive role in the action of the diuretics. It would be wrong to assume that the different diuretics act via the hypophysis through the mediation of the hormones of the anterior pituitary. It is obvious that the site on which they exert their effect must be primarily in the kidneys and the role of the hypophysis is only to render this possible, or to permit it.

It may be assumed that the pituitary exerts its permissive role on the water metabolism via the adrenal cortical hormones. According to this hypothesis diuretics induce a less pronounced effect on the water and salt metabolism of hypophysectomized animals because under such conditions owing to the lack of ACTH the functional capacity of the adrenals is considerably reduced and therefore the glomerular filtration rate is also lower. This assumption is supported by the experiments in which we demonstrated that in hypophysectomized animals following cortisone treatment the alterations due to diuretics become more pronounced. It may be assumed that the favourable effect of cortisone is due primarily to the fact that owing to its administration the renal haemo-

dynamic changes are normalized. It should, however, be noted that on the basis of our investigations other effects of cortisone (tubular and extrarenal), cannot be ruled out definitively.

In recent years the view has become widely accepted that the secretion of the anterior pituitary hormones is regulated by the hypothalamus. Hence, a considerable part of our investigations dealing with the water metabolism were performed in hypophysectomized rats with autotransplanted anterior pituitaries in order to be able to reach conclusions concerning the hypothalamic control of the diuretic function.

Our experiments demonstrated that the anterior pituitary transplanted into the anterior chamber of the eye and thus completely deprived of all its direct hypothalamic connections was not able to produce as much diuretic substance as was needed for the maintenance of the normal state of water metabolism. In the rats with autotransplanted anterior pituitaries the same disorders of the water metabolism developed with a similar intensity as could be observed in the hypophysectomized animals; namely if oral tap water or saline loads were administered after a temporary polyuric phase water retention also developed in the rats with transplanted anterior pituitaries and the diuretic response failed to occur. The electrolyte and ceratinine excretion as well as the exogenous creatinine clearance decreased too.

Thus our investigations suggest that the hypothalamus plays an important part in the regulation of the diuretic function of the anterior pituitary. This concept is also supported by the fact that when the anterior pituitary is transplanted into the sella turcica and has become vascularized by the portal vessels it is capable of maintaining a normal water metabolism.

Considering that according to our investigations ACTH is responsible for the diuretic function of the anterior pituitary our experiments furnish a further proof that the secretion of this hormone is regulated by the hypothalamus. The rats with autotransplanted anterior pituitaries either do not secrete any or only a little ACTH. Owing to this the functional capacity of the adrenals decreases and thus the water metabolism shows a pathologic shift characteristic of that of the hypophysectomized rats.

Schrifttum

1. ABEL, J. J.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 35, 305, 1924.
2. ABELIN, I., HERREN, C., BERLI, W.: Helvet. Med. Acta, 25, 591, 1958.
3. ABRAHAM, V. C., PICKFORD, M.: J. Physiol. 126, 329, 1954.
4. ABRAMOWICZ, K. I., ZALESKI, W.: Zbl. Gynäk. 59, 634, 1935.
5. ADAMS, C. W. M., PEARSE, E. A. C.: J. Endocrin. 18, 147, 1959.
6. ADAMS, R. A.: Transpl. Bull. 5, 24, 1958.
7. ADLERSBERG, D., FOX, C. L., Jr.: Ann. Int. Med. 19, 642, 1943.
8. ADOLPH, E. F., PARMINGTON, S. L.: Amer. J. Physiol. 155, 317, 1948.
9. AHREN, K.: Acta Endocrinol. 38, 449, 1961.
10. ALEKSANDROW, D., WYSZNACKA, W., GAJEWSKI, J.: New Engl. J. Med. 260, 51, 1959.
11. ALEXANDER, C. S.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 99, 142, 1958.
12. ALEXANDER, C. S.: Amer. J. Physiol. 197, 173, 1959.
13. ALEXANDER, C. S., GORDON, G. B.: Arch. Int. Med. 108, 218, 1961.
14. ALEXANDER, H. B. de PEMBERTON, J. J., KEPLER, E. J., BRODERS, A. C.: Amer. J. Surg. 65, 157, 1944.
15. ALI, M. N.: Brit. J. Pharmacol. Chemotherap. 13, 131, 1958.
16. ALLEN, E., PRIEST, F. O.: Surg. Gynec. Obst. 55, 553, 1932.
17. ALLEN, R. B., MANN, F. C.: Arch. Path. 19, 341, 1935.
18. ALLOTT, E. N.: Lancet, 1, 1035, 1939.
19. ALSLEV, J.: Ärztl. Wschr. 11, 225, 1956.
20. de ALVAREZ, R. R., O'LANE, J. M.: J. Amer. med. Ass. 168, 2226, 1958.
21. ANDERSON, J. A.: J. Clin. Endocrinol. 3, 615, 1943.
22. ANDERSSON, B.: Experientia, 8, 157, 1952.
23. ANDERSSON, B.: Acta Physiol. Scandinav. 28, 188, 1953.
24. ANDERSSON, B.: Acta Physiol. Scandinav. 33, 50, 1955.
25. ANDERSSON, B., McCANN, S. M.: Acta Physiol. Scandinav. 33, 333, 1955.
26. ANDERSSON, B., McCANN, S. M.: Acta Physiol. Scandinav. 35, 312, 1956.
27. ANTHONISEN, P., HILDEN, T., THOMSEN, A. C.: Acta Med. Scandinav. 150, 355, 1954.
28. ARATAKI, M.: Amer. J. Anat. 36, 437, 1926.
29. ARKO, H., RINNE, U. K.: Ann. Med. Exper. Fenn. 36, 328, 1958.
30. ARMSTRONG, J. G.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 102, 452, 1959.
31. ARON, M., ARON, C., PETROVIC, A., MARESCAUX, J.: Arch. Biol. Paris, 67, 409, 1956.
32. ASTARABADI, T.: Nature, 192, 270, 1961.
33. ASTARABADI, T.: Quart. J. exper. Physiol. 47, 93, 1962.
34. ASTARABADI, T., ESSEX, H.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 81, 25, 1952.
35. ASTARABADI, T., ESSEX, H.: Amer. J. Physiol. 173, 526, 1953.
36. ATKINSON, F. R. F.: Acromegaly. John Bale, Sons et Danielson. Ltd. London, 1932.
37. AUGUST, J. T., NELSON, D. H., THORN, G. W.: J. Clin. Invest. 37, 1549, 1958.
38. AUGUST, J. T., NELSON, D. H., THORN, G. W.: New Engl. J. Med. 259, 917, 1958.
39. AUGUST, J. T., NELSON, D. H., THORN, G. W.: New Engl. J. Med. 259, 967, 1958.
40. AXELRAD, B. J., CATES, J. E., JOHNSON, B. B., LUETSCHER, J. A., Jr.: Brit. Med. J. 1, 196, 1955.
41. BACHRACH, D.: Persönliche Mitteilung.
42. BACHRACH, D., KOVÁCS, K., DÁVID, M., HORVÁTH, É., KÖRPÁSSY, B.: Acta Morphol. Hung. 4, 429, 1954.
43. BAER, J. E., RUSSO, H. F., BEYER, K. H.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 100, 442, 1959.
44. BAHN, R. C., LONGLEY, J. B.: J. Pharmacol. exper. Therap. 118, 365, 1956.

45. BAILEY, P., BREMER, F.: Arch. Int. Med. 28, 773, 1921.
46. BAIRD, J. M., WOLF, R. O., RENNELS, E. G.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 106, 362, 1961.
47. BAISETT, A., DOUSTE-BLARY, L., MONTASTRUC, P.: Compt. Rend. Soc. Biol. 149, 193, 1955.
48. BAISETT, A., DOUSTE-BLARY, L., PLANEL, H., MONTASTRUC, P.: Compt. Rend. Soc. Biol., 148, 1867, 1954.
49. BAKER, J. R. II., HEW, H., FISHMAN, W. H.: J. Histochem. Cytochem., 6, 244, 1958.
50. BANSI, H. W., OLSEN, J. M.: Acta Endocrinol., 32, 113, 1959.
51. BARAKAT, R. M.: Nature, 192, 71, 1961.
52. BARDN, C. W., LIEBELT, A. G.: Proc. Amer. Soc. Ass. Cancer Res., 3, 93, 1960.
53. BARGER, A. C., BERLIN, R. D., TRILENKO, J. F.: Endocrinology, 62, 804, 1958.
54. BARGMANN, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer Verlag, Berlin, 1954.
55. BARGMANN, W., HILD, W., ORTMANN, R., SCHIEBLER, T. H.: Acta Neuroveget., 1, 233, 1950.
56. BARKER, S. B.: Endocrinology, 59, 719, 1956.
57. BARNAFI, L., ROSAS, R., de la LASTRA, M., CROXATTO, H.: Amer. J. Physiol., 198, 255, 1960.
58. BARNAFI, L., VIAL, S., CROXATTO, H.: Acta Physiol. Latinoamer., 9, 338, 1959.
59. BARNES, B. O., REGAN, J. F., BUENO, J. G.: Amer. J. Physiol., 105, 559, 1933.
60. BARNETT, H. L., SHIBUYA, M.: Postgrad. Med., 15, 362, 1954.
61. BARONOFKY, I. D., FAUCETT, R. E., WEISS, H. A.: J. Amer. med. Ass., 172, 231, 1960.
62. BARRACLOUGH, C. A., SAWYER, C. H.: Endocrinology, 65, 563, 1959.
63. BARNNETT, R. J., GREER, R. O.: Endocrinology, 49, 337, 1951.
64. BARTRAM, E. A.: J. Clin. Invest., 11, 1197, 1932.
65. BARTTER, F. C.: Metabolism, 5, 369, 1956.
66. BARTTER, F. C., CASPER, A. G. T., DELEA, C. S., SLATER, J. D. H.: Metabolism, 10, 1006, 1961.
67. BARTTER, F. C., LIDDLE, G. W., DUNCAN, L. E., Jr., BARBER, J. K., DELEA, C.: J. Clin. Invest., 35, 1306, 1956.
68. BARTTER, F. C., MILLS, I. H., BIGLIERI, E. G., DELEA, C.: Rec. Progr. Hormone Res., 15, 311, 1959.
69. BATTS, A. A., BENNETT, L. L., GARCIA, J., STEIN, J.: Endocrinology, 55, 456, 1954.
70. BAUER, H. G.: J. Nerv. Ment. Dis., 128, 323, 1959.
71. BAUMANN, E. J., MARINE, D.: Endocrinology, 36, 400, 1945.
72. BAYLISS, L. E., BROWN, A.: J. Physiol., 98, 190, 1940.
73. BAYLISS, R. I. S., MARRACK, D., PIRKIS, J., REES, J. R., ZILVA, J. F.: Ann. N. Y., Acad. Sci., 71, 442, 1958.
74. BÁLINT, P., FEKETE, A.: Acta Physiol. Hung., 17, 277, 1960.
75. BÁLINT, P., FEKETE, A., STURCZ, J.: Acta Physiol. Hung., 17, 287, 1960.
76. BÁLINT, P., HAJDÚ, A., KISS, É., STURCZ, J.: Kísér. Orvostud., 10, 536, 1958.
77. BÁLINT, P., KISS, É., STURCZ, J.: Acta Physiol. Hung., 15, 237, 1959.
78. BÁLINT, P., STURCZ, J.: Lancet, 2, 644, 1958.
79. BÁLINT, P., STURCZ, J.: Acta Med. Hung., 13, 9, 1959.
80. BEASER, S. B.: Amer. J. Med. Sci., 213, 441, 1947.
81. BEATTY, C. H., BOCEK, R. M., PETERSON, R. D.: Amer. J. Physiol., 177, 287, 1954.
82. BECK, J. C., MCGARRY, E. E., DYRENFURTH, I., MORGEN, R. O., BIRD, E. D., VENNING, E. H.: Metabolism, 9, 699, 1960.
83. BECK, J. C., MCGARRY, E. E., DYRENFURTH, I., VENNING, E. H.: Ann. Int. Med., 49, 1090, 1958.
84. BEIGELMAN, P. M., SLUSHER, M. A., SLATER, G. G., ROBERTS, S.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 93, 608, 1956.
85. BERDE, B., CERLETTI, A.: Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta, 14, 129, 1956.
86. BERGSTRÖM, J., BUCHT, H., EK, J.: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 10, 402, 1958.
87. BERLIN, N. I., van DYKE, D. C., SIRI, W. E., WILLIAMS, C. P.: Endocrinology, 47, 429, 1950.
88. BERLINER, R. W., DAVIDSON, D. G.: J. Clin. Invest., 35, 690, 1956.
89. BERLINER, R. W., DAVIDSON, D. G.: J. Clin. Invest., 36, 1416, 1957.
90. BERLINER, R. W., LEVINSKY, N. G., DAVIDSON, D. G., EDEN, M.: Amer. J. Med., 24, 730, 1958.
91. BERLINER, R. W., ORLOFF, J.: Pharmacol. Rev., 8, 137, 1956.
92. BERNARD, C. cit.; FUTCHER, T. B.: Ann. Int. Med., 5, 566, 1931.
93. BERNASCONI, C.: Acta Endocrinol., 23, 184, 1956.

94. BERNASCONI, C.: *Acta Endocrinol.*, 23, 371, 1956.
95. BEST, C. H., TAYLOR, N. B.: *The physiological basis of medical practice*. Williams and Wilkins Co. Baltimore. Sixth ed. 1955.
96. BEYER, K. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 363, 1958.
97. BEYER, K. H., BAER, J. E., RUSSO, H. F., HAIMBACH, A. S. *Federation Proc.*, 16, 282, 1957.
98. BEZNÁK, M.: *J. Physiol.*, 116, 219, 1952.
99. BEZNÁK, M.: *J. Physiol.*, 124, 75, 1954.
100. BEZNÁK, M.: *J. Physiol.*, 124, 44, 1954.
101. BEZNÁK, M.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 33, 985, 1955.
102. BEZNÁK, M.: *Amer. J. Physiol.*, 184, 563, 1956.
103. BEZNÁK, M.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 34, 791, 1956.
104. BEZNÁK, M.: *Circulation Res.*, 7, 907, 1959.
105. BEZNÁK, M.: *J. Physiol.*, 150, 251, 1960.
106. BIASOTTI, A.: *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 115, 329, 1934.
107. BICKERS, J. N., BRESLER, E. H., WEINBERGER, R.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 128, 283, 1960.
108. BIGGART, J. H., ALEXANDER, G. L.: *J. Path. Bact.*, 48, 405, 1939.
109. BIGLIERI, E. G., FORSHAM, P. H.: *Amer. J. Med.*, 30, 564, 1961.
110. BIGLIERI, E. G., GANONG, W. F.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 106, 806, 1961.
111. BIGLIERI, E. G., WATHINGTON, C. O., FORSHAM, P. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 21, 361, 1961.
112. BILLENSTEIN, D. C., LEVEQUE, T. F.: *Endocrinology*, 56, 704, 1955.
113. BILLINGHAM, R. E.: *Phil. Trans.*, 239 B, 357, 1956.
114. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 69, 678, 1957.
115. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: *Nature*, 172, 603, 1953.
116. BIRCHARD, W. H., PROUT, T. E., WILLIAMS, T. F., ROSENBAUM, J. D.: *J. Lab. Clin. Med.*, 48, 26, 1956.
117. BIRNIE, J. H.: *Federation Proc.*, 9, 12, 1950.
118. BIRNIE, J. H.: *Ciba Found. Coll. Endocrinol.*, 4, 542, 1952.
119. BIRNIE, J. H.: *Endocrinology*, 52, 33, 1953.
120. BIRNIE, J. H., EVERSOLE, W. J., BOSS, W. R., OSBORN, C. M., GAUNT, R.: *Endocrinology*, 47, 1, 1950.
121. BIRNIE, J. H., EVERSOLE, W. J., GAUNT, R.: *Anat. Rec.*, 99, 596, 1947.
122. BIRNIE, J. H., EVERSOLE, W. J., GAUNT, R.: *Endocrinology*, 42, 412, 1948.
123. BIRNIE, J. H., JENKINS, R., EVERSOLE, W. J., GAUNT, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 70, 83, 1949.
124. BISSET, G. W., WALKER, J. M.: *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 461, 1957.
125. BJORNEHOE, M., FISCHER, E. E., STOERCK, H. C.: *J. exper. Med.*, 93, 37, 1951.
126. BLACKMAN, S. S., JR., THOMAS, C. B., HOWARD, J. E.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 74, 321, 1944.
127. BLACKMORE, K. E., SCHNIEDEN, H.: *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 279, 1957.
128. BLACKMORE, W. P.: *J. Pharmacol.*, 125, 303, 1959.
129. BLACKMORE, W. P., CHERRY, G. R.: *Amer. J. Physiol.*, 180, 596, 1955.
130. BLAKE, W. D.: *Amer. J. Physiol.*, 173, 337, 1953.
131. BLAKE, W. D.: *Amer. J. Physiol.*, 181, 399, 1955.
132. BLEIFER, K. H., BELSKY, J. L., SAXON, L., PAPPER, S.: *J. Clin. Endocrinol.*, 20, 409, 1960.
133. BLIVAISS, B. B., HANSON, R. O., ROSENZWEIG, R. E., MCNIEL, K.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 86, 678, 1954.
134. BLOTNER, H., CUTLER, E. C.: *J. Amer. med. Ass.*, 116, 2739, 1941.
135. BLUMGART, H. L., GARGILL, S. L., GILLIGAN, D. R.: *J. Clin. Invest.*, 9, 69, 1930.
136. BODIAN, D., MAREN, T. H.: *J. Comp. Neurol.*, 94, 485, 1951.
137. deBODO, R. C., KURTZ, M., ANCOWITZ, A., KIANG, S. P.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 74, 524, 1950.
138. deBODO, R. C., SINKOFF, M. W.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 8, 511, 1953.
139. deBODO, R. C., SCHWARTZ, J. L., GREENBERG, J., KURTZ, M., EARLE, D. P., FARBER, S. J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 76, 612, 1951.
140. BOECKER, W., SCHEEF, H.: *Disch. Med. Wschr.*, 80, 1470, 1955.
141. BOGDANOVE, E. M., D'ANGELO, S. A.: *Endocrinology*, 64, 53, 1959.
142. BOJS, G., FALKHEDEN, T., SJÖGREN, B.: *Acta Endocrinol.*, 37, 616, 1961.
143. BOJS, G., FALKHEDEN, T., SJÖGREN, B., VARNAUSKAS, E.: *Acta Endocrinol.*, 39, 308, 1962.
144. BOND, C. F., LEONARD, C. L.: *Amer. J. Physiol.*, 191, 296, 1957.

145. BORIS, A., GORDON, E. S.: *Amer. J. Physiol.*, 198, 1284, 1960.
146. BORLE, A. B., NICHOLS, G., Jr., KARNOVSKY, M. J.: *Endocrinology*, 66, 508, 1960.
147. BOSS, W. R., BIRNIE, J. H., GAUNT, R.: *J. Clin. Endocrinol.*, 9, 658, 1949.
148. BOSS, W. R., BIRNIE, J. H., GAUNT, R.: *Endocrinology*, 46, 307, 1950.
149. BOSS, W. R., OSBORN, C. M., RENZI, A. A.: *Endocrinology*, 51, 66, 1952.
150. BOTTING, R. M., FARMER, J. B., LOCKETT, M. F.: *Arch. internat. Physiol. Biochem.*, 69, 203, 1961.
151. BOTTING, R. M., LOCKETT, M. F.: *Arch. internat. Physiol. Biochem.*, 69, 36, 1961.
152. BOURNE, G., ZUCKERMAN, S.: *J. Endocrin.*, 2, 283, 1941.
153. BRAUN-MÉNÉNDEZ, E.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 111, 477, 1932.
154. BRAUN-MÉNÉNDEZ, E.: *Circulation*, 17, 696, 1958.
155. BRAUN-MÉNÉNDEZ, E., FOGLIA, V. G.: *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 20, 556, 1944.
156. BRAUN-MÉNÉNDEZ, E., HOUSSAY, H. E. J.: *Rev. Argent. Biol.*, 25, 55, 1949.
157. BRILMAYER, H., FROWEIN, R. A.: *Langenbecks Arch.*, 294, 205, 1960.
158. BRISTOL, W. R.: *Amer. J. Med. Sci.*, 221, 412, 1951.
159. BRITTON, S. W., KLINE, R. F.: *Amer. J. Physiol.*, 133, 503, 1941.
160. BRIZZEE, K. R., EIK-NES, K. B.: *Endocrinology*, 68, 166, 1961.
161. BROD, J., SIROTA, J. H.: *J. Clin. Invest.*, 27, 645, 1948.
162. BRODISH, A., LONG, C. N. H.: *Endocrinology*, 66, 149, 1960.
163. BRODISH, A., LONG, C. N. H.; *Yale J. Biol. Med.*, 28, 650, 1956.
164. BROGI, M. P., PELLEGRINO, C.: *J. Physiol.*, 146, 165, 1959.
165. BROOKS, F. P., PICKFORD, M.: *J. Physiol.*, 142, 468, 1958.
166. BROOKS, J. R.: *Ann. Rev. Med.*, 12, 271, 1961.
167. BRUHN, J. M.: *Amer. J. Physiol.*, 135, 572, 1942.
168. BRULL, L.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 30, 195, 1940.
169. BRUNNER, H.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 236, 521, 1959.
170. BRUNNER, H.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 236, 540, 1959.
171. BRUNNER, H.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 236, 559, 1959.
172. BRUNNER, H.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 132, 163, 1959.
173. BRUNNER, H.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 132, 191, 1959.
174. BRUNNER, H.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 132, 209, 1959.
175. BRUNNER, H., KUSCHINSKY, G., PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 228, 434, 1956.
176. BRUNNER, H., KUSCHINSKY, G., PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 228, 457, 1956.
177. BRUNNER, H., KUSCHINSKY, G., PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 228, 578, 1956.
178. BRUNNER, H., KUSCHINSKY, G., MÜNCHOW, O., PETERS, G.: *Klin. Wschr.*, 34, 451, 1956.
179. BRUNNER, H., KUSCHINSKY, G., MÜNCHOW, O., PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 230, 80, 1957.
180. BUCHBORN, E., ANASTAKIS, S., EDEL, H.: *Klin. Wschr.*, 39, 784, 1961.
181. BURG, M. B., PAPPER, S., ROSENBAUM, J. D.: *J. Clin. Invest.*, 37, 882, 1958.
182. BURN, J. H., TRUELOVE, L. H., BURN, I.: *Brit. Med. J.*, 1, 403, 1945.
183. BURSTON, R. A., GARROD, O.: *Clin. Sci.*, 11, 129, 1952.
184. BURSTONE, M. S.: *J. Histochem. Cytochem.*, 7, 112, 1959.
185. BUSH, I. E.: *J. Endocrin.*, 9, 95, 1953.
186. BUTTURINI, U., BONOMINI, V.: *Progresso Med.*, 13, 513, 1957.
187. BUTTURINI, U., BONOMINI, V.: *Helvet. Med. Acta*, 5, 617, 1958.
188. BUXTON, C. L.: *Anat. Rec.*, 64, 277, 1936.
189. CAFRUNY, E. J., CARHART, E., FARAH, A.: *Endocrinology*, 61, 143, 1957.
190. CAFRUNY, E. J., FARAH, A.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 117, 101, 1956.
191. CAFRUNY, E. J., FARAH, A., diSTEFANO, H. S.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 115, 390, 1955.
192. CAJAL, S. R.: *An. Soc. Esp. Hist. Nat.* 1894. 2 a series t. 3, 1 de Agosto de 1894.
193. CALCAGNO, P. L., RUBIN, M. I.: *Pediatrics*, 7, 328, 1951.
194. CALESNICK, B., BRENNER, S. A.: *J. Amer. med. Ass.*, 176, 1088, 1961.
195. CAMARA, A. A., SCHEMM, F. R.: *Circulation*, 11, 702, 1955.
196. CAMBIER, P.: *Ann. méd.*, 35, 273, 1934.
197. CAMPAGNA, M. J., DODGE, H. W., Jr., CLARK, E. C.: *Amer. J. Physiol.*, 191, 59, 1957.
198. CAMPBELL, H. J.: *J. Physiol.*, 149, 394, 1959.

199. CAMPBELL, H. J., HAUSLER, H. R., MUNROE, I. S., DAVIDSON, I. W. F.: *Endocrinology*, 53, 134, 1953.
200. CAMUS, J., ROUSSY, G.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 74, 1386, 1913.
201. CAMUS, J., ROUSSY, G.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 75, 483, 1913.
202. CAMUS, J., ROUSSY, G.: *Endocrinology*, 4, 507, 1920.
203. CANTER, J. W., KREEL, I., SEGAL, R. L., FRANKEL, A., BARONOFKY, I. D.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 100, 771, 1959.
204. CARBONE, J. W., MATTHEWS, H. B.: *Gastroenterology*, 38, 52, 1960.
205. CARPENTER, C. C. J., DAVIS, J. O., AYERS, C. R.: *Fed. Proc.*, 20, 178, 1961.
206. CARPENTER, C. C. J., DAVIS, J. O., AYERS, C. R.: *J. Clin. Invest.*, 40, 2026, 1961.
207. CARTER, N. W., RECTOR, F. C. Jr., SELDIN, D. W.: *New Engl. J. Med.*, 264, 67, 1961.
208. CARTER, S. B.: *J. Endocrin.*, 13, 161, 1956.
209. CASCARANO, J., ZWEIFACH, B. W.: *J. Histochem. Cytochem.*, 3, 369, 1955.
210. CASENTINI, S., dePOLI, A., HUKOVIC, S., MARTINI, L.: *Endocrinology*, 64, 483, 1959.
211. CASENTINI, S., dePOLI, A., MARTINI, L.: *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 166, 1957.
212. CATER, D. B., STACK-DUNNE, M. P.: *J. Path. Bact.*, 66, 119, 1953.
213. CATER, D. B., STACK-DUNNE, M. P.: *J. Endocrin.*, 12, 174, 1955.
214. CATER, D. B., STACK-DUNNE, M. P.: *J. Physiol.*, 127, 273, 1955.
215. CAVALLERO, C., DOVA, E., ROSSI, L.: *J. Endocrin.*, 10, 228, 1954.
216. CHALMERS, T. M., LEWIS, A. A. G.: *Lancet*, 2, 1158, 1951.
217. CHAMORRO, A.: *Zbl. Gynäk.*, 60, 384, 1936.
218. CHAMORRO, A., MINZ, B.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 151, 214, 1957.
219. CHAMORRO, A., MINZ, B.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 151, 272, 1957.
220. CHAMORRO, A., MINZ, B.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 151, 496, 1957.
221. CHAKRAVARTY, N. K., MUKHERJEE, K. L.; WERNER, G.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 99, 442, 1954.
222. CHART, J. J., HETZEL, N., GAUNT, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 91, 73, 1956.
223. CHART, J. J., RENZI, A. A., BARRETT, W., SHEPPARD, H.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 89, 325, 1959.
224. CHEEK, D. B., WEST, O. D.: *Amer. J. Physiol.*, 184, 69, 1956.
225. CHEN, G., GEILING, E. M. K.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 52, 152, 1943.
226. CHENIG, C., SAYERS, G., GOODMAN, L. S., SWINYARD, C. A.: *Amer. J. Physiol.*, 159, 426, 1949.
227. CLARK, E. C., DODGE, H. W., Jr., RANDALL, R. V.: *J. Amer. med. Ass.*, 163, 341, 1957.
228. CLAYTON, B. E., HAMMANT, J. E.: *J. Endocrin.*, 18, 90, 1959.
229. CLAYTON, B. E., WORDEN, J. M.: *J. Endocrin.*, 20, 36, 1960.
230. CLINTON, M., Jr., THORN, G. W.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 72, 255, 1943.
231. CLINTON, M., Jr., THORN, G. W., EISENBERG, H., STEIN, K. E.: *Endocrinology*, 31, 578, 1942.
232. COHEN, S. I., FITZGERALD, M. G., FOURMAN, P., GRIFFITHS, W. J., deWARDENER, H. E.: *Quart. J. Med.*, 26, 423, 1957.
233. COLE, D. F.: *Acta Endocrinol.*, 14, 245, 1953.
234. CONNELLY, D. M.: *Plastic Reconstr. Surg.*, 28, 1, 1961.
235. O'CONNOR, W. J.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 34, 29, 1947.
236. CONWAY, E. J., HINGERTY, D.: *Biochem. J.*, 40, 561, 1946.
237. CONWAY, J., LAUWERS, P.: *Circulation*, 21, 21, 1960.
238. CORCORAN, A. C., MACLEAD, C., DUSTAN, H. P., PAGE, I. H.: *Circulation*, 19, 355, 1959.
239. COREY, E. L., BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.*, 133, 511, 1941.
240. COREY, E. L., SILVETTE, H., BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.*, 125, 644, 1939.
241. CORT, J. H.: *Physiol. Bohemosloven.*, 4, 14, 1955.
242. COURRIER, R.: *Arch. Biol.*, 67, 461, 1956.
243. COURRIER, R., COLONGE, A.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 245, 388, 1957.
244. COX, J. R., SINGER, B., VEREL, D.: *Clin. Sci.*, 18, 569, 1959.
245. CRABBÉ, J., REDDY, W. J., ROSS, E. J., THORN, G. W.: *J. Clin. Endocrinol.*, 18, 1147, 1958.
246. CRABBÉ, J., REDDY, W. J., ROSS, E. J., THORN, G. W.: *J. Clin. Endocrinol.*, 19, 1185, 1959.
247. CRAFTS, R. C.: *Endocrinology*, 29, 596, 1941.
248. CRAFTS, R. C.: *Endocrinology*, 53, 465, 1953.
249. CRAFTS, R. C., MEINEKE, H.: *Amer. J. Clin. Nutrition*, 5, 453, 1957.
250. CRAFTS, R. C., MEINEKE, H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 95, 127, 1957.

251. CRAFTS, R. C., MEINEKE, H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 77, 501, 1959.
252. CRAIG, R. L., RANNEY, R. E., WETZEL, N., BIANCHI, R. G.: *Clin. Res.*, 8, 237, 1960.
253. CRAIG, R. L., WETZEL, N., BIANCHI, R. G.: *Amer. J. Physiol.*, 200, 890, 1961.
254. CRAWFORD, J., KENNEDY, G. C.: *Nature*, 183, 891, 1959.
255. CRAWFORD, J., KENNEDY, G. C., HILL, L. E.: *New Engl. J. Med.*, 262, 737, 1960.
256. CRISPELL, K. R., PARSON, W., SPRINKLE, P.: *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 640, 1954.
257. CROOKE, A. C.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49, 1019, 1956.
258. CROSS, R. B.: *Brit. J. Pharmacol.*, 13, 315, 1958.
259. CROXATTO, H., BARNAFI, L., CAMAZON, L., PARRÁ, V.: *Endocrinology*, 54, 239, 1954.
260. CROXATTO, H., BARNAFI, L., PASSI, J.: *Acta Physiol. Latinoamer.*, 3, 159, 1952.
261. CROXATTO, H., BARNAFI, L., PASSI, J.: *Science*, 116, 507, 1952.
262. CROXATTO, H., LABARCA, E.: *Experientia*, 14, 339, 1958.
263. CROXATTO, H., ROSAS, R., BARNAFI, L.: *Acta Physiol. Latinoamer.*, 6, 147, 1956.
264. CROXATTO, H., ZAMORANO, B.: *Acta Physiol. Latinoamer.*, 7, 33, 1957.
265. CROWE, S. J., CUSHING, H., HOMANS, J.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 2, 389, 1909.
266. CROWE, S. J., CUSHING, H., HOMANS, J.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 21, 127, 1910.
267. CSERNAY, L., KOVÁCS, K., DÁVID, M., LÁSZLÓ, F., HORVÁTH, I., JULESZ, M.: *Kísér. Orvostud.*, 13, 65, 1961.
268. CULLING, C. F. A.: *Handbook of histopathological technic*. Butterworth and Co. Ltd. London, 1957.
269. CUSHNY, A. R.: *The secretion of the urine*. Longmans, Green et Co. London, 1926.
270. CUTTING, W. C., MEHRTENS, H. G., TAINTER, M. L.: *J. Amer. med. Ass.*, 101, 193, 1933.
271. CUTULY, E.: *Anat. Rec.*, 80, 83, 1941.
272. CZONICZER, G., BURWELL, E., NILES, J., REIDER, R., ROBINSON, J., MASSELL, B. F.: *Amer. J. Cardiology*, 7, 396, 1961.
273. DALLE, X., TANGHE, J., GRYSPEERDT, W.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 120, 505, 1959.
274. DANCE, P., LLOYD, S., PICKFORD, M.: *J. Physiol.*, 145, 225, 1959.
275. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 41, 215, 1956.
276. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L.: *J. Path. Bact.*, 73, 318, 1957.
277. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 42, 237, 1957.
278. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 42, 248, 1957.
279. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L.: *Amer. J. Path.*, 34, 433, 1958.
280. DANIEL, P. M., PRICHARD, M. M. L., SCHURR, P. H.: *Lancet*, 1, 1101, 1958.
281. DANOWSKI, T. S., FERGUS, E. B., MATEER, F. M.: *Ann. Int. Med.*, 43, 643, 1955.
282. DARCY, D. A.: *Nature*, 163, 98, 1949.
283. DARROW, D. C., HARRISON, H. E., TAFFEL, M.: *J. Biol. Chem.*, 130, 487, 1939.
284. DARROW, D. C., MILLER, H. C.: *J. Clin. Invest.*, 21, 601, 1942.
285. DARROW, D. C., YANNET, H.: *J. Clin. Invest.*, 14, 266, 1935.
286. DASHE, A. M., HENKIN, R.: *Amer. J. Med. Sci.*, 241, 752, 1961.
287. DAUPHINEE, J. A.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 33, 493, 1955.
288. DAVIDSON, E. T., COPPAGE, W. S., Jr., ISLAND, D., LIDDLE, G. W.: *J. Lab. Clin. Med.*, 58, 505, 1961.
289. DAVIS, J. O.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 17, 293, 1961.
290. DAVIS, J. O., AYERS, C. R., CARPENTER, C. C. J.: *J. Clin. Invest.*, 40, 1466, 1961.
291. DAVIS, J. O., BAHN, R. C., YANKOPOULOS, N. A., KLIMAN, B., PETERSON, R. E.: *Amer. J. Physiol.*, 197, 380, 1959.
292. DAVIS, J. O., CARPENTER, C. C. J., AYERS, C. R., BAHN, R. C.: *Amer. J. Physiol.*, 199, 212, 1960.
293. DAVIS, J. O., CARPENTER, C. C. J., AYERS, C. R., HOLMAN, J. E., BAHN, R. C.: *J. Clin. Invest.*, 40, 684, 1961.
294. DAVIS, J. O., HOWELL, D. S., LAQUEUR, G. L., PEIRCE II, E. C.: *Amer. J. Physiol.*, 176, 411, 1954.
295. DAVIS, J. O., HOWELL, D. S., SOUTHWORTH, J. L.: *Circulation Res.*, 1, 260, 1953.
296. DAVIS, J. O., SHOCK, N. W.: *J. Clin. Invest.*, 28, 1459, 1949.
297. DAVIS, J. O., YANKOPOULOS, N. A., LIEBERMAN, F., HOLMAN, J., BAHN, R. C.: *J. Clin. Invest.*, 39, 765, 1960.
298. DAVIS, J. O., YANKOPOULOS, N. A., LIEBERMAN, F., HOLMAN, J., BAHN, R. C.: *J. Clin. Invest.*, 39, 765, 1960.
299. DAWSON, A. B., FRIEDGOOD, H. B.: *Stain Technol.*, 13, 17, 1938.
300. DÁVID, M., KOVÁCS, K.: *Kísér. Orvostud.*, 13, 546, 1961.
301. DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W., KOVÁCS, K.: *Acta Physiol. Hung. Suppl.*, 16, 99, 1959.

302. DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W., KOVÁCS, K.: *Endokrinologie*, 39, 138, 1960.
303. DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W., KOVÁCS, K.: *Symp. Biol. Hung.*, 1, 51, 1960.
304. DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W., KOVÁCS, K.: *Acta Med. Hung.*, 17, 239, 1961.
305. DÁVID, M. A., LÁSZLÓ, F. A., KOVÁCS, K.: *Lancet*, 2, 210, 1960.
306. DEAN, A. L., ABELS, J. C., TAYLOR, H. C.: *J. Urol.*, 53, 647, 1945.
307. DEANE, H. W., GREEP, R. O.: *Endocrinology*, 41, 243, 1947.
308. DEANE, H. W., SHAW, J. H., GREEP, R. O.: *Endocrinology*, 43, 133, 1948.
309. DEAR, W. E., GUILLEMIN, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 103, 356, 1960.
310. DECOURT, J., BERNARD-WEIL, E., MICHARD, J. P.: *Ann. d'Endocrin.*, 18, 880, 1957.
311. DEMUNBRUN, T. W., KELLER, A. D., LEVKOFF, A. L., PURSER, R. M.: *Amer. J. Physiol.*, 179, 429, 1954.
312. DESAULLES, P., TRIPOD, J., SCHULER, W.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 83, 1088, 1953.
313. DESCLIN, L.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 133, 457, 1940.
314. DESCLIN, L.: *Ann. Endocrin. Paris*, 11, 656, 1950.
315. DESCLIN, L.: *Ann. Endocrin. Paris*, 17, 586, 1956.
316. DESCLIN, L., GREGOIRE, C.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 121, 1366, 1936.
317. DEXTER, D., STONER, H. B.: *J. Physiol.*, 118, 486, 1952.
318. DIAMOND, M. C.: *Endocrinology*, 58, 461, 1956.
319. DICKER, S. E.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1, 194, 1946.
320. DICKER, S. E.: *J. Physiol.*, 108, 197, 1949.
321. DICKER, S. E.: *Biochem. J.*, 46, 53, 1950.
322. DICKER, S. E.: *Brit. J. Pharmacol.*, 6, 169, 1951.
323. DICKER, S. E.: *J. Physiol.*, 122, 149, 1953.
324. DICKER, S. E.: *J. Physiol.*, 139, 108, 1957.
325. DICKER, S. E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 449, 1961.
326. DICKER, S. E., HELLER, H.: *J. Physiol.*, 103, 449, 1945.
327. DICKER, S. E., HELLER, H.: *J. Physiol.*, 104, 353, 1946.
328. DICKER, S. E., HELLER, H.: *Science*, 106, 127, 1947.
329. DICKER, S. E., HELLER, H., HEWER, T. F.: *Brit. J. exper. Path.*, 27, 158, 1946.
330. DICKER, S. E., TYLER, C.: *J. Physiol.*, 120, 141, 1953.
331. DIGMAN, W. S., VOSKIAN, J., ASSALI, N. S.: *J. Clin. Endocrin.*, 16, 1032, 1956.
332. DINGMAN, J. F., FINKENSTEEDT, J. T., LAIDLAW, J. C., RENOLD, A. E., JENKINS, D., MERRILL, J. P., THORN, G. W.: *Metabolism*, 7, 608, 1958.
333. DINGMAN, J. F., JESSIMAN, A. G., DESPOINTES, R. H., HAMMOND, W. G., MATSON, D. D., EMERSON, K., Jr., MOORE, F. D.: *New Engl. J. Med.*, 260, 997, 1959.
334. DINGMAN, J. F., STREETEN, D. H. P., THORN, G. W.: *J. Lab. Clin. Med.*, 49, 7, 1957.
335. DINGMAN, J. F., THORN, G. W.: *J. Clin. Endocrinol.*, 15, 871, 1955.
336. DINON, L. R., KIM, Y. S., van der VEER, J. B.: *Amer. J. Med. Sci.*, 236, 533, 1958.
337. DIX, A. S., ROGOFF, J. M., BARNES, B. O.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 32, 616, 1935.
338. DONHOFFER, Sz.: *Acta Physiol. Hung.*, 10, 131, 1956.
339. DONHOFFER, Sz.: *Kórélettan. Medicina*, Budapest, 1961.
340. DONHOFFER, Sz.; VÁRNAI, I., SZIEBERTH-HORVÁTH, E.: *Acta Physiol. Hung.*, 14, 61, 1958.
341. DOROK, H. H., WOHLRAB, F., HOLLE, G.: *Virch. Arch. Path. Anat.*, 333, 195, 1960.
342. DOXIADIS, T., TILIAKOS, M.: *Brit. Med. J.*, 1, 23, 1956.
343. DÖRNER, G., HOHLWEG, W.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 134, 162, 1961.
344. DRILL, W. A., BRISTOL, W. R.: *Endocrinology*, 49, 589, 1951.
345. DRURY, D. R.: *Ann. Rev. Physiol.*, 17, 215, 1955.
346. DUDLEY, H. A. F., ROBSON, J. S., SMITH, M., STEWART, C. P.: *Metabolism*, 8, 895, 1959.
347. DUNGER, R.: *Münch. Med. Wschr.*, 57, 1942, 1910.
348. DUNNE, P. B., TAPLEY, D. F.: *Nature*, 185, 622, 1960.
349. DUREY, J. M.: *Ann. Endocrinol.*, 10, 31, 1949.
350. DUSTAN, H. P., CORCORAN, A. C., PAGE, I. H.: *J. Clin. Invest.*, 35, 1357, 1956.
351. van DYKE, D. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 77, 543, 1959.
352. van DYKE, D. C., CONTOPOULOS, A. N., WILLIAMS, B. S., SIMPSON, M. E., LAWRENCE, J. H., EVANS, H. M.: *Acta Haematol.*, 11, 203, 1954.
353. van DYKE, H. B., AMES, R. G.: *Acta Endocrinol.*, 7, 110, 1951.
354. van DYKE, H. B., ADAMSONS, K., ENGEL, S. L.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 11, 1, 1955.
355. DYRENFURTH, J., STACEY, C. H., BECK, J. C., VENNING, E. H.: *Metabolism*, 6, 544, 1957.
356. EARLE, D., ALEXANDER, J., FARBER, S., PELLEGRINO, E.: *Proc. Soc. ACTH Conference. The Blakiston Co. New York. N. Y.*, 1, 139, 1951.

357. EARLE, D. P., deBODO, R. C., SCHWARTZ, I. L., FARBER, S. J., KURTZ, M., GREENBERG, J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 76, 608, 1951.
358. EARLE, D. P., FARBER, S. J., deBODO, R. C., KURTZ, M., SINKOFF, M. W.: *Amer. J. Physiol.*, 173, 189, 1953.
359. EARTLEY, H., LEBLOND, C. P.: *Endocrinology*, 54, 249, 1954.
360. ECKHARD, F.: *Beitr. Anat. Physiol.*, 6, 55, 1872.
361. EDMONDS, C. J.: *J. Endocrinol.*, 20, 112, 1960.
362. EDMONDS, C. J.: *Lancet*, 1, 509, 1960.
363. EFRON, D. H.: *Acta Endocrinol.*, 26, 209, 1957.
364. EGDAHL, R. H.: *Endocrinology*, 66, 200, 1960.
365. EGER, W., GOTHE, H. D.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 124, 310, 1954.
366. EGGLETON, M. G.: *J. Physiol.*, 101, 172, 1942.
367. EGGLETON, M. G.: *J. Physiol.*, 104, 312, 1946.
368. EHRLICH, W. E., DROBKIN, D. L., FORMAN, C.: *J. exper. Med.*, 90, 157, 1949.
369. EICHNER, D.: *Zschr. Zellforsch.*, 38, 488, 1953.
370. EICHWALD, E. J., LUSTGRAF, E. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 777, 1958.
371. EIK-NES, K., BRIZZEE, D. R.: *Amer. J. Physiol.*, 184, 371, 1956.
372. EIK-NES, K., BRIZZEE, K. R.: *Amer. J. Physiol.*, 193, 403, 1958.
373. EINARSON, L.: *Acta Path. Microbiol. Scandinav.*, 28, 82, 1951.
374. EISENSTEIN, A. B.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 101, 850, 1959.
375. EISENSTEIN, A. B., STRACK, I.: *Endocrinology*, 68, 121, 1961.
376. ELKINTON, J. R., DANOWSKI, T. S., WINKLER, A. W.: *J. Clin. Invest.*, 25, 120, 1946.
377. ELKINTON, J. R., WINKLER, A. W., DANOWSKI, T. S.: *J. Clin. Invest.*, 26, 1002, 1947.
378. ELLISON, E. T., BURCH, J. C.: *Endocrinology*, 20, 746, 1936.
379. ELLSWORTH, R., NICHOLSON, W. M.: *J. Clin. Invest.*, 14, 823, 1935.
380. ELMADJIAN, F., LAMSON, E. T., NERI, R.: *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 222, 1956.
381. ELRICK, H., HUFFMAN, E. R., HLAD, C. J., Jr., WHIPPLE, N., STAUB, A.: *J. Clin. Endocrinol.*, 18, 813, 1958.
382. ENDES, P.: *Morphol. Ig. Orv. Szemle*, 1, 161, 1961.
383. ENERBACK, L., BELIN, L.: *Acta Endocrinol.*, 29, 405, 1958.
384. ENERBACK, L., LUNDIN, P. M., MELLGREN, J.: *Acta Endocrinol.*, 32, 552, 1959.
385. ENGEL, F. L.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 6, 277, 1951.
386. ENGELFELDT, B.: *Acta Endocrinol.*, 6, Suppl. 6, 1950.
387. ENGSTROM, W. W., LIEBMAN, A.: *Amer. J. Med.*, 15, 180, 1953.
388. EPSTEIN, F. H., BECK, D., CARONE, F. A., LEVITIN, H., MANITIUS, A.: *J. Clin. Invest.*, 38, 1214, 1959.
389. ERDHEIM, J. cit. JOHNSON, J. E., Jr.: *Texas Rep. Biol. Med.*, 8, 583, 1950.
390. ERICKSON, R. O., SAX, K. O., OGUR, M.: *Science*, 110, 472, 1949.
391. ERSPAMER, V., OTTOLENGHI, A.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 93, 177, 1953.
392. ERSPAMER, V., SALA, G.: *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 31, 1954.
393. ESCHER, D. J. W., WESTON, R. E., LEINER, G., LEITER, L., GOLDAT, S.: *Fed. Proc.*, 7, 31, 1948.
394. ETKIN, W., LEHRER, R.: *Endocrinology*, 67, 457, 1960.
395. von EULER, U. S., LUFT, R.: *Metabolism*, 1, 528, 1952.
396. EVANS, H. W.: *Amer. J. Med.*, 28, 648, 1960.
397. EVERETT, J. W.: *Endocrinology*, 54, 685, 1954.
398. EVERETT, J. W.: *Endocrinology*, 58, 786, 1956.
399. EVERSOLE, W. J., GAUNT, R., KENDALL, E. C.: *Amer. J. Physiol.*, 135, 378, 1942.
400. EVERSOLE, W. J., GIERE, F. A., ROCK, M. H.: *Amer. J. Physiol.*, 170, 24, 1952.
401. EVERSOLE, W. J., ROMERO, B. E.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 99, 282, 1958.
402. FAGREUS, A.: *J. Immunol.*, 58, 1, 1948.
403. FAJERS, C. M.: *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 41, 25, 1957.
404. FAJERS, C. M.: *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 41, 34, 1957.
405. FARAH, A., CAFRUNY, E. J., diSTEFANO, H. S.: *J. Histochem. Cytochem.*, 3, 271, 1955.
406. FARAH, A., GRAHAM, G., KODA, F.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 81, 89, 1952.
407. FARAH, A., KODA, F.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 113, 256, 1955.
408. FARAH, A., KODA, F., FRAZER, M.: *Endocrinology*, 58, 399, 1956.
409. FARINI, A.: *Gazz. Osped.*, 34, 1135, 1913.
410. FARMER, J. B., PETCH, B.: *Nature*, 191, 1308, 1961.
411. FARRELL, G.: *Endocrinology*, 65, 29, 1959.
412. FARRELL, G.: *Endocrinology*, 65, 239, 1959.

413. FARRELL, G.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 15, 275, 1959.
414. FARRELL, G.: *Circulation*, 21, 1009, 1960.
415. FARRELL, G., BANKS, R. C., KOLETSKY, S.: *Endocrinology*, 58, 104, 1956.
416. FARRELL, G., KOLETSKY, S., LAPHAM, L. W.: *Fed. Proc.*, 18, 44, 1959.
417. FARRELL, G., LAQUEUR, G.: *Endocrinology*, 56, 471, 1955.
418. FARRELL, G., RAUSCHKOLB, E. W., ROYCE, P. C.: *Amer. J. Physiol.*, 182, 269, 1955.
419. FAWAZ, G., FAWAZ, E. N.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 87, 30, 1954.
420. FEE, A. R.: *J. Physiol.*, 68, 303, 1929.
421. FEIGIN, W. M., GORDON, A. S.: *Endocrinology*, 47, 364, 1950.
422. FELDMAN, D., van der WENDE, C., KESSLER, E.: *Biochim. Biophys. Acta*, 51, 401, 1961.
423. FELDMAN, J. D.: *Anat. Rec.*, 109, 41, 1951.
424. FENWICK, E. H.: *Brit. Med. J.*, 2, 798, 1891.
425. FINDLEY, T., Jr.: *Ann. Int. Med.*, 11, 701, 1937.
426. FINE, D., MEISELAS, L. E., AUERBACH, T.: *J. Clin. Invest.*, 37, 232, 1958.
427. FINGL, E.: *Amer. J. Physiol.*, 169, 357, 1952.
428. FINK, E. B.: *Arch. Path.*, 6, 102, 1928.
429. FISCHER, A., SZÉCHÉNYI, A., VIRÁNYI, A.: *Magyar Belorv. Arch.*, 8, 25, 1955.
430. FISHER, C., INGRAM, W. R.: *Arch. Int. Med.*, 58, 117, 1936.
431. FISHER, C., INGRAM, W. R., RANSON, S. W.: Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance. A contribution to the structure and function of the hypothalamico-hypophyseal system. Edward Brothers Inc. Ann Arbor. Michigan. 1938.
432. FISHER, C., MAGOUN, H. W., HETHERINGTON, A.: *Amer. J. Physiol.*, 121, 112, 1938.
433. FITZ, R.: *Arch. Int. Med.*, 14, 706, 1914.
434. FLINK, E. B.: *Ann. Rev. Physiol.*, 23, 229, 1961.
435. FLORSHEIM, W. H., KNIGGE, K. M.: *Amer. J. Physiol.*, 200, 498, 1961.
436. FODOR, I., BLUMENFELD, G., RADÓ, J.: *Orv. Hetil.*, 96, 349, 1955.
437. FOLIN, O., WU, H.: *J. Biol. Chem.*, 38, 81, 1919.
438. FOLLIS, R. H., Jr., ORENT-KEILES, E., MCCOLLUM, E. V.: *Amer. J. Path.*, 18, 29, 1942.
439. FORBES, J. C., DUNCAN, G. M.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 12, 355, 1951.
440. FORBES, J. C., DUNCAN, G. M.: *Quart. J. Stud. Alc.*, 14, 19, 1953.
441. FORD, D. H.: *Acta Anat.*, 40, 13, 1960.
442. FORD, R. V.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 397, 1958.
443. FORSSMAN, H.: *Acta Med. Scand.*, Suppl. 159, 1945.
444. FORTIER, C.: *Endocrinology*, 49, 782, 1951.
445. FORTIER, C.: *Ciba Found. Coll. Endocrin.*, 4, 124, 1952.
446. FORTIER, C., SELYE, H.: *Amer. J. Physiol.*, 159, 433, 1949.
447. FOURMAN, L. P. R.: *Brit. Med. J.*, 2, 411, 1947.
448. FOURMAN, P., LEESON, P. M.: *Lancet*, 1, 268, 1959.
449. FOURMAN, P., MCCONKEY, B., SMITH, J. W. G.: *Lancet*, 1, 619, 1960.
450. FÖLDI, M., KOVÁCH, A., TAKÁCS, L., KOLTAY, E.: *Magyar Belorv. Arch.*, 7, 179, 1954.
451. FÖLDI, M., SZABÓ, G.: Die Regulation der Natrium- und Wasserausscheidung. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1959.
452. FRAJA, A., MARTINI, L.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28, 407, 1952.
453. FRANK, E.: *Berlin. klin. Wschr.*, 47, 1257, 1910.
454. FRANK, J. P.: cit. JOHNSON, J. E., Jr.: *Texas Rep. Biol. Med.*, 8, 583, 1950.
455. FRASER, A. M.: *J. Pharmacol.*, 60, 82, 1937.
456. FRASER, A. M.: *J. Pharmacol.*, 60, 89, 1937.
457. FRASER, A. M.: *J. Physiol.*, 101, 236, 1942.
458. FRASER, R.: *Brit. Med. Bull.*, 16, 242, 1960.
459. FREEDMAN, H. H., GORDON, A. S.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 75, 729, 1950.
460. FREIS, E. D., WANKO, A., WILSON, I. M., PARRISH, A. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 450, 1958.
461. FREIS, E. D., WANKO, A., WILSON, I. M., PARRISH, A. E.: *J. Amer. med. Ass.*, 166, 137, 1958.
462. FREMONT SMITH, F.: *New Engl. J. Med.*, 206, 1286, 1932.
463. FRIEDMAN, S. M., FRIEDMAN, C. L., NAKASHIMA, M.: *Amer. J. Physiol.*, 195, 621, 1958.
464. FRIEDMAN, S. M., NAKASHIMA, M., FRIEDMAN, C. L.: *Endocrinology*, 62, 259, 1958.
465. FRIEDMAN, S. M., NAKASHIMA, M., FRIEDMAN, C. L.: *Amer. J. Physiol.*, 198, 148, 1960.
466. FRIEDMAN, S. M., POLLEY, J. R., FRIEDMAN, C. L.: *Amer. J. Physiol.*, 150, 340, 1947.

467. FRIEDMAN, S. M., WEBBER, W. A., SCHERRER, H. F., FRIEDMAN, C. L.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 36, 425, 1958.
468. FRUHMANN, G. J., GORDON, A. S.: *Acta Haematol.*, 15, 249, 1956.
469. FRYKMAN, H. M.: *Endocrinology*, 31, 23, 1942.
470. FUCHS, M., MALLIN, S. R., IRIE, S., HERNANDO, L., MOYER, J. H.: *Arch. Int. Med.*, 105, 39, 1960.
471. FULFORD, B. D., McCANN, S. M.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 90, 78, 1955.
472. FULTON, M. N., van AUKEN, H. A., PARSONS, R. J., DARENPORT, L. F.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 50, 223, 1934.
473. FUTCHER, T. B.: *Ann. Int. Med.*, 5, 566, 1931.
474. GALE, C. C., TALEISNIK, S., McCANN, S. M.: *Amer. J. Physiol.*, 201, 811, 1961.
475. GANONG, W. F., FORSHAM, P. H.: *Ann. Rev. Physiol.*, 22, 579, 1960.
476. GANONG, W. F., GOLD, N. I., HUME, D. M.: *Fed. Proc.*, 14, 54, 1955.
477. GANONG, W. F., HUME, D. M.: *Endocrinology*, 59, 293, 1956.
478. GANONG, W. F., LIEBERMAN, A. H., DAILY, J. R., YUEN, V. S., MULROW, P. J., LUETSCHER, J. A., Jr., BAILEY, R. E.: *Endocrinology*, 65, 18, 1959.
479. GANONG, W. F., MULROW, P. J.: *Amer. J. Physiol.*, 195, 337, 1958.
480. GARDIER, R. W., WOODBURY, R. A.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 114, 453, 1955.
481. GARROD, O., BURSTON, R. A.: *Clin. Sci.*, 11, 113, 1952.
482. GARROD, O., DAVIES, S. A., CAHILL, G., Jr.: *J. Clin. Invest.*, 34, 761, 1955.
483. GAUDINO, M., LEWITT, M. F.: *Fed. Proc.*, 8, 54, 1949.
484. GAUDINO, M., LEVITT, M. F.: *J. Clin. Invest.*, 28, 1487, 1949.
485. GAUNT, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 54, 19, 1943.
486. GAUNT, R.: *Endocrinology*, 34, 400, 1944.
487. GAUNT, R.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 6, 247, 1951.
488. GAUNT, R.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 6, 247, 1951.
489. GAUNT, R., BIRNIE, J. H., EVERSOLE, W. J.: *Physiol. Rev.*, 29, 281, 1949.
490. GAUNT, R., CORDSEN, M., LILING, M.: *Endocrinology*, 35, 105, 1944.
491. GAUNT, R., CHART, J. J., RENZI, A. A.: *Science*, 133, 613, 1961.
492. GAUNT, R., HAYS, H. W.: *Science*, 88, 576, 1938.
493. GAUNT, R., LILING, M., CORDSEN, M.: *Endocrinology*, 37, 136, 1945.
494. GAUNT, R., NELSON, W. O., LOOMIS, E.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 39, 319, 1938.
495. GAUNT, R., RENZI, A. A., CHART, J. J.: *J. Clin. Endocrin.*, 15, 621, 1955.
496. GAUNT, R., REMINGTON, J. W., SCHWEIZER, M.: *Amer. J. Physiol.*, 120, 532, 1937.
497. GAYER, J., KAUFMANN, W.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 86, 1256, 1961.
498. GÁL, Gy., MIHÁLY, S., FARKAS, L.: *Kisérlet. Orvostud.*, 5, 63, 1953.
499. GELLHORN, E., BALLIN, H. M.: *Amer. J. Physiol.*, 146, 559, 1946.
500. GEMZELL, C. A., SJÖSTRAND, T.: *Acta Endocrinol.*, 16, 6, 1954.
501. GENEST, J., BIRON, P., KOIW, E., NOWACZYNSKY, W., BOUCHER, R., CHRÉTIEN, M.: *Ann. Int. Med.*, 55, 12, 1961.
502. GERSH, I., GROLLMAN, A.: *Amer. J. Physiol.*, 125, 66, 1939.
503. GERSHBERG, H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 20, 1107, 1960.
504. GERSHBERG, H., GASCH, J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 91, 46, 1956.
505. GERSHBERG, H., HEINEMANN, H. O., STUMPF, H. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 17, 377, 1957.
506. GIERE, F. A.: *Endocrinology*, 55, 448, 1954.
507. GILBERT, G. J., GLASER, G. H.: *Arch. Neurol.*, 5, 179, 1961.
508. GILLMAN, J., GILBERT, C.: *Amer. J. Anat.*, 98, 231, 1956.
509. GILLMAN, J., GILBERT, C.: *Exper. Med. Surg.*, 14, 31, 1956.
510. GILLMAN, J., GILBERT, C.: *Exper. Med. Surg.*, 14, 39, 1956.
511. GILMAN, A., KIDD, N. E.: *Amer. J. Physiol.*, 123, 77, 1936.
512. GINETZINSKY, A. G.: *Nature*, 182, 1218, 1958.
513. GINETZINSKY, A. G.: *Nature*, 189, 235, 1961.
514. GINSBURG, M., HELLER, H.: *J. Endocrin.*, 9, 274, 1953.
515. GINSBURG, M., HELLER, H.: *J. Endocrin.*, 9, 283, 1953.
516. GIROUD, C. J. P., KALANT, N., DESPONTES, R. H., DasGUPTA, D.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 17, 353, 1961.
517. GOLDBERG, I.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 128, 1135, 1938.
518. GOLDBERG, I.: *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 14, 49, 1938.
519. GOLDBERG, M., HANDLER, J. S.: *New Engl. J. Med.*, 263, 1037, 1960.
520. GOLDBERG, R. C., CHAIKOFF, I. L.: *Anat. Rec.*, 112, 265, 1952.
521. GOLDBERG, R. C., KNOBIL, E.: *Endocrinology*, 61, 742, 1957.

523. GOLDMAN, M. L., RONZONI, E., SCHROEDER, H. A.: *Endocrinology*, 58, 57, 1956.
524. GOLDSMITH, R. S., BARTTER, F. C., ROSCH, P. J., MERONEY, W. H., HERNDON, E. G.: *J. Clin. Endocrin.*, 18, 323, 1958.
525. GOMORI, G.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 42, 23, 1939.
526. GOMORI, G.: *Amer. J. Clin. Path.*, 20, 665, 1950.
527. GOODKIND, M. J., DAVIS, J. O., BALL, W. C., BAHN, R. C.: *Amer. J. Physiol.*, 188, 529, 1957.
528. GOODMAN, L.: *Anat. Rec.*, 59, 223, 1934.
529. GORDON, A. S.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 10, 339, 1954.
530. GOVAERTS, P.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 99, 647, 1928.
531. GÖMÖRI, P., GLÁZ, E., WEISZ, P., SUHANYECKI, A., DÉSI, I., RIGÓ, J.: *Acta Med. Hung.*, 11, 371, 1958.
532. GÖMÖRI, P., KOVÁCH, A., TAKÁCS, L., FÖLDI, M., SZABÓ, Gy., NAGY, Z., WILTNER, W.: *Magyar Belorv. Arch.*, 7, 129, 1954.
533. GRABER, I. G., BEACONSFIELD, P., DANIEL, O.: *Brit. Med. J.*, 1, 778, 1956.
534. GRADO, C., DUBROCK, E., TALESNIK, J.: *Acta Physiol. Latinoamer.*, 9, 341, 1959.
535. GRAUMANN, W., HINRICHSSEN, K.: *Zschr. zellforsch.*, 52, 328, 1960.
536. del GRECO, F., de WARDENER, H. E.: *J. Physiol.*, 131, 307, 1956.
537. GREEF, K.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 231, 391, 1957.
538. GREEN, A. F., SIM, M. F.: *Brit. J. Pharmacol.*, 17, 464, 1961.
539. GREEN, D. M., BRIDGES, W. C., JOHNSON, A. D., LEHMAN, J. H., GRAY, F., FIELD, L.: *Fed. Proc.*, 8, 296, 1949.
540. GREEN, D. M., FARAH, A., KLEMPERER, W. W.: *Endocrinology*, 47, 281, 1950.
541. GREEN, D. M., JOHNSON, A. D., BRIDGES, W. E., LEHMANN, J. H., GRAY, F.: *Endocrinology*, 47, 102, 1950.
542. GREEN, D. M., REYNOLDS, T. B., GIRERD, R. J.: *Amer. J. Physiol.*, 181, 105, 1955.
543. GREENE, H. S. N.: *Cancer Res.*, 9, 728, 1949.
544. GREENE, H. S. N.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 59, 311, 1955.
545. GREEP, R. O.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 34, 754, 1936.
546. GREEP, R. O., BARNETT, R. J.: *Endocrinology*, 49, 172, 1951.
547. GREER, M. A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 89, 59, 1955.
548. GREER, M. A.: *J. Clin. Endocrin.*, 12, 1259, 1952.
549. GREER, M. A., SCOW, R. O., GROBSTEIN, C.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 82, 28, 1953.
550. GREIF, R. L., MORONEY, J.: *Endocrinology*, 64, 937, 1959.
551. GREIF, S., CORDES, E., MORO, E.: *Wien. Klin. Wschr.*, 64, 175, 1952.
552. GROETHUYSEN, U. C., CLARKE, E. C., RANDALL, R. V., DODGE, H. W., Jr.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 32, 90, 1957.
553. GROSS, F.: *Klin. Wschr.*, 34, 929, 1956.
554. GROSS, F.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 89, 1, 1959.
555. GROSS, F.: *Experientia*, 17, 57, 1961.
556. GOLDBERGER, E.: *Acta Med. Scand.*, 157, 417, 1957.
557. GROSS, F.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 86, 1989, 1961.
558. GROSS, F., PITT-RIVERS, R., THIBAUT, O.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147, 75, 1953.
559. GROSS, F., PLUMMER, A., ZEUGIN, H.: *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, 15, 346, 1959.
560. GROSS, F., SCHMIDT, H.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 233, 311, 1958.
561. GROSSMAN, J., WESTON, R. E., EDELMAN, I. S., LEITER, L.: *Circulation*, 1, 508, 1950.
562. GUGGENHEIM, K.: *Amer. J. Physiol.*, 186, 357, 1956.
563. GUGGENHEIM, K., HEGSTED, D. M.: *Amer. J. Physiol.*, 172, 23, 1953.
564. GUILLEMIN, R.: *Endocrinology*, 56, 248, 1955.
565. GUILLEMIN, R., HEARN, W. R., CHEEK, W. R., HOUSHOLDER, D. E.: *Endocrinology*, 60, 488, 1957.
566. GUILLEMIN, R., ROSENBERG, B.: *Endocrinology*, 57, 599, 1955.
567. GUILLEMIN, R., SCHALLY, A. V.: *Endocrinology*, 65, 555, 1959.
568. GUINET, P., BETHOUX, R., PUTELAT, R.: *Ann. Endocrin.*, 18, 573, 1957.
569. das GUPTA, D., GIROUD, C. J. P.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 98, 334, 1958.
570. GUTMAN, A. B., SWENSON, P. C., PARSONS, W. B.: *J. Amer. med. Ass.*, 103, 87, 1934.
571. GYERMEK, L., FEKETE, Gy.: *Experientia*, 11, 238, 1955.
572. GYÖKÖSSY, J., KERTAI, P., LUDÁNY, G.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 101, 228, 1955.
573. HAAG, H. B., KLINGMAN, G. I., BANE, R.: *Fed. Proc.*, 16, 303, 1957.
574. HAIG, C. P., SCHNIEDEN, H.: *J. Physiol.*, 131, 377, 1956.

575. HALÁSZ, B., UHLARIK, S., PUPP, L.: Kísér. Orvostud., 13, 546, 1961.
576. HALÁSZ, B., UHLAIK, S., PUPP, L.: Vortrag, gehalten auf dem Symposium „Endokrine Regulation“ in Szeged, 1961.
577. HALL, G. W.: Amer. J. Med. Sci., 165, 551, 1923.
578. HALL, V. E., FIELD, J. II., SAHYUN, M., CUTTING, W. C., TAINTER, M. L.: Amer. J. Physiol., 106, 432, 1933.
579. HALMI, N. S.: Endocrinology, 50, 140, 1952.
580. HAMILTON, W. F.: Minnesota Med., 37, 36, 1954.
581. HANC, O.: Hormone. Veb. Gustav Fischer Verlag. Jena. 1959.
582. HANDLEY, C. A., LAVIK, P. S.: J. Pharmacol. exper. Therap., 100, 155, 1950.
583. HANDLEY, C. A., MOYER, J. H., KENNEDY, O., COSTA, P.: J. Pharmacol. exper. Therap., 101, 283, 1951.
584. HANENSON, I. B., GOLUBOFF, B., GROSSMAN, J., WESTON, R. E., LEITER, E.: Circulation, 13, 242, 1956.
585. HANLEY, T., JOWETT, G. H., KILPATRICK, R., PLATTS, M. M.: J. Physiol., 145, 277, 1959.
586. von HANN, F.: Frankfurt. Zschr. Path., 21, 337, 1918.
587. HANSON, R. W., LINDSAY, R. H., BARKER, S. B.: Endocrinology, 69, 883, 1961.
588. HARE, K.: Amer. J. Physiol., 119, 326, 1937.
589. HARE, K., PHILLIPS, D. M., BRADSHAW, J., CHAMBERS, G., HARE, R. S.: Amer. J. Physiol., 141, 187, 1944.
590. HARRIS, G. W.: J. Physiol., 111, 347, 1950.
591. HARRIS, G. W.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 97, 358, 1955.
592. HARRIS, G. W.: Neural control of the pituitary gland. Edward Arnold Ltd. London, 1955.
593. HARRIS, G. W., JACOBSON, D.: Proc. Roy. Soc. B., 139, 263, 1952.
594. HARRISON, H. E., DARROW, D. C.: J. Clin. Invest., 17, 77, 1938.
595. HARRISON, H. E., DARROW, D. C.: Amer. J. Physiol., 125, 631, 1939.
596. HARROP, G. A.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 59, 11, 1936.
597. HARROP, G. A., SOFFER, L. J., ELLSWORTH, R., TRESCHER, J. H.: J. exper. Med., 58, 17, 1933.
598. HARROP, G. A., WEINSTEIN, A., SOFFER, L. J., TRESCHER, J. H.: J. exper. Med., 58, 1, 1933.
599. HARTMAN, F. A., BROWNELL, K. A.: The adrenal gland. Lea and Febiger. Philadelphia. 1949.
600. HARTMAN, F. A., LEWIS, L. A., THATCHER, J. S., STREET, H. R.: Endocrinology, 31, 287, 1942.
601. HATERIUS, H. O., SCHWEIZER, M., CHARIPPER, H. A.: Endocrinology, 19, 673, 1935.
602. HAYS, H. W., MATHIESON, D. R.: Endocrinology, 37, 147, 1945.
603. HAVARD, C. W. H., WOOD, P. H. N.: Brit. Med. J., 1, 1306, 1960.
604. HEARN, W. R., WEBER, E. J., RANDOLPH, P. W., BARKS, N. E.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 107, 515, 1961.
605. HACKENSELLNER, H. A., MILLESI, H.: Zschr. Mikr. Anat. Forsch., 60, 205, 1954.
606. HEIDENREICH, O.: Arzneimittelforsch., 7, 439, 1957.
607. HEIDENREICH, O., KOOK, Y., LING, V., MENZEL, H.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 239, 328, 1960.
608. HEIDENREICH, O., KOOK, Y., LING, V., MENZEL, H.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 239, 336, 1960.
609. HEIDENREICH, O., KOOK, Y., MAY, W., REUS, E.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 241, 376, 1961.
610. HEIDER, C., DENNIS, E.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 71, 456, 1958.
611. HEIDORN, G. H., SCHEMM, F. R.: Amer. J. Med. Sci., 229, 621, 1955.
612. HEIDORN, G. H., SCHEMM, F. R., LAYNE, J. A.: Amer. J. Med. Sci., 229, 180, 1955.
613. HEINBECKER, P., WHITE, H. L.: Ann. Surg., 110, 1037, 1939.
614. HEINBECKER, P., WHITE, H. L.: Amer. J. Physiol., 133, 582, 1941.
615. HEINBECKER, P., WHITE, H. L., ROLF, D.: Endocrinology, 40, 104, 1947.
616. HEINEMANN, H. O., DEMARTINI, F. E., LARAGH, J. H.: Amer. J. Med., 26, 853, 1959.
617. HELE, P.: Biochem. J., 55, 857, 1953.
618. HELLER, B. J., SMITH, R. E., LUBIN, R. I.: J. Lab. Clin. Med., 44, 811, 1954.
619. HELLER, H.: Ciba Found. Coll. Endocrin., 4, 463, 1952.
620. HELLER, H., DICKER, S. A.: Proc. Roy Soc. Med., 40, 351, 1947.
621. HELLER, H., SMIRK, F. H.: J. Physiol., 76, 1, 1932.
622. HELLER, H., SMIRK F. H.: J. Physiol., 76, 283, 1932.

623. HELLER, H., SMIRK, F. H.: J. Physiol., 76, 292, 1932.
624. HELLER, S., HILLMANN, G.: Endokrinologie, 40, 196, 1961.
625. HELLMAN, S., FALOON, W. W.: J. Lab. Clin. Med., 55, 872, 1960.
626. HEMPEL-JORGENSEN, P., EILERSEN, P.: Acta Med. Scandinav., 168, 55, 1960.
627. HENI, F.: Acta Neuroveget., 23, 88, 1961.
628. HENI, F., MAST, H.: Endokrinologie, 36, 304, 1958.
629. HERKEN, H., NATZSCHKA, J., SENFT, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 234, 185, 1958.
630. HERKEN, H., SENFT, G., NATZSCHKA, J.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 240, 483, 1961.
631. HERKEN, H., SENFT, G., WILUTZKY, H.: Klin. Wschr., 34, 781, 1956.
632. HERRMANN, E.: Schweiz. Med. Wschr., 85, 1041, 1955.
633. HERTZ, R.: Endocrinology, 65, 926, 1959.
634. HERTZ, R.: Endocrinology, 66, 842, 1960.
635. HERTZ, R., PITTMAN, J. A., GRAFF, M. M.: J. Clin. Endocrin., 16, 705, 1956.
636. HERTZ, R., TULLNER, W. W., SCHRICKER, J. A., DHYSE, F. G., HALLMAN, L. F.: Rec. Progr. Hormone-Res., 11, 119, 1955.
637. HETZEL, B. S., McSWINEY, R. R., MILLS, I. H., PRUNTY, F. T. G.: J. Endocrin., 13, 112, 1956.
638. HIATT, H. H., THOMPSON, D. D.: J. Clin. Invest., 36, 557, 1957.
639. HILD, R., KRÜCK, F.: Klin. Wschr., 39, 178, 1961.
640. HILD, W., ZETLER, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 213, 139, 1951.
641. HILD, W., ZETLER, G.: Experientia, 7, 189, 1951.
642. HILD, W., ZETLER, G.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 257, 169, 1953.
643. HILDEN, T.: Acta Med. Scand., 136, 199, 1950.
644. HILL, R. T., GARDNER, W. U.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 34, 78, 1936.
645. HILLS, A. G., FORSHAM, P. H., FINCH, C. A.: Blood, 3, 755, 1948.
646. HLAD, C. J., BRICKER, N. S.: J. Clin. Endocrin., 14, 1539, 1954.
647. HOEL, J.: Acta Endocrinol., 21, 15, 1956.
648. van't HOFF, W., ZILVA, J. F.: Clin. Sci., 21, 345, 1961.
649. HOFMANN, F. G., KNOBIL, E., CATON, W. L.: Endocrinology, 55, 114, 1954.
650. HOHLWEG, W., JUNKMANN, K.: Klin. Wschr., 11, 321, 1932.
651. HOLLANDER, W., JR. WINTERS, R. W., WILLIAMS, T. F., BRADLEY, J., OLIVER, J., WELT, L. G.: Amer. J. Physiol., 189, 557, 1957.
652. HOLLMANN, K. H.: Frankfurt. Z. Path., 67, 210, 1956.
653. HOLMES, R. L.: J. Endocrin., 22, 7, 1961.
654. HOLMES, W. N.: Acta Endocrinol., 33, 428, 1960.
655. HOLZBAUER, M.: J. Physiol., 139, 306, 1957.
656. HOLZBAUER, M., VOGT, M.: J. Physiol., 138, 449, 1957.
657. HORGER, L. M., ZARROW, M. X.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 92, 247, 1956.
658. HORN, E. H., LoMONACO, M. B.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 98, 817, 1958.
659. HORSTER, F. A., KUSCHINSKY, G., PETERS, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 237, 241, 1959.
660. HOUSSAY, B. A.: Endocrinology, 2, 94, 1918.
661. HOY, P. A., ADOLPH, E. F.: Amer. J. Physiol., 187, 32, 1956.
662. HOWELL, D. S., DAVIS, J. Q., LAQUEUR, G. L.: Circulation Res., 3, 264, 1955.
663. HOWELL, H. H.: J. exper. Med., 3, 245, 1898.
664. HOWLETT, J., BROWNE, J. S. L.: Amer. J. Physiol., 128, 225, 1940.
665. HÖKFELT, B., LUFT, R., IKKOS, D., OLIVECRONA, H., SEKKENES, J.: Acta Endocrinol., 30, 29, 1959.
666. HUANG, K. C., KNOEFEL, P. K.: Arch. internat. pharmacodyn., 109, 90, 1957.
667. HUME, D. M., NELSON, D. H.: J. Clin. Endocrin., 15, 839, 1955.
668. HUNGERLAND, H., VOGTHERR, H., WEBER, H.: Helvet. Paediatr. Acta, 6, 562, 1956.
669. HURXTHAL, L. M., MUSULIN, N.: Clinical Endocrinology. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1953.
670. HUSBY, J., LUNDBAEK, K., MALMROS, R.: Acta Med. Scand., 157, 209, 1957.
671. HUSEBY, R. A., REED, F. C. III., SMITH, T. E.: J. Appl. Physiol., 14, 31, 1959.
672. IFFT, J. D.: Endocrinology, 61, 595, 1957.
673. IKKOS, D.: Acta Endocrinol., 21., Suppl. 25, 1956.
674. IKKOS, D., LJUNGGREN, H., LUFT, R.: Acta Endocrinol., 21, 226, 1956.
675. IKKOS, D., LUFT, R., GEMZELL, C. A.: Acta Endocrinol., 32, 341, 1959.
676. IKKOS, D., LUFT, R., OLIVECRONA, H.: J. Clin. Endocrinol., 15, 553, 1955.
677. INGLE, D. J.: Amer. J. Physiol., 138, 577, 1943.

678. INGLE, D. J.: *Endocrinology*, 34, 361, 1944.
679. INGLE, D. J.: *Ann. Int. Med.*, 35, 652, 1951.
680. INGLE, D. J.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 6, 159, 1951.
681. INGLE, D. J.: *Amer. Pract. Digest. Treat.*, 4, 628, 1953.
682. INGLE, D. J.: *J. Clin. Endocrinol.*, 14, 1274, 1954.
683. INGLE, D. J.: *Pediatrics*, 17, 407, 1956.
684. INGLE, D. J., BAKER, B. L.: *Endocrinology*, 48, 764, 1951.
685. INGLE, D. J., BEADY, D. F., PURMALIS, A.: *Endocrinology*, 52, 403, 1953.
686. INGLE, D. J., KENDALL, E. C.: *Science*, 86, 245, 1937.
687. INGLE, D. J., MEEKS, R. C., THOMAS, K. E.: *Endocrinology*, 49, 703, 1951.
688. INGLE, D. J., NEZAMIS, J. E.: *Amer. J. Physiol.*, 156, 365, 1949.
689. INGLE, D. J., NEZAMIS, J. E.: *Amer. J. Physiol.*, 162, 1, 1950.
690. INGLE, D. J., WARD, E. O., KUIZENGA, M. H.: *Amer. J. Physiol.*, 149, 510, 1947.
691. INGRAM, W. R., FISHER, C.: *Endocrinology*, 21, 273, 1937.
692. INGRAM, W. R., WINTER, C. A.: *Amer. J. Physiol.*, 122, 143, 1938.
693. JACKSON, C. M., SHIELS, M.: *Anat. Rec.*, 36, 221, 1927.
694. JACOBSON, D., JORGENSEN, C. B.: *Acta Physiol. Scand.*, 36, 1, 1956.
695. JADRESIK, A., CARRASCO, M., LOPEZ, E.: *Lancet*, 1, 401, 1962.
696. JAHRMARKER, H.: *Klin. Wschr.*, 38, 351, 1960.
697. JEANNERET, P., ESSELIER, A. F.: *Zschr. Rrehmaforsch.*, 15, 89, 1956.
698. JEANNERET, P., ESSELIER, A. F., MORANDI, L.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 87, 846, 1957.
699. JEFFERS, W. A., LIVEZEY, M. M., AUSTIN, J. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 50, 184, 1942.
700. JEPSON, R. P., JORDAN, A., LEVELL, M. J., WILSON, G. M.: *Ann. Surg.*, 145, 1, 1957.
701. JOHNSON, H. W., POOHYACHINDA, D., MCCORMICK, G., HAMBLIN, E. C.: *Amer. J. Obst. Gynec.*, 80, 124, 1960.
702. JOHNSON, J. E., Jr.: *Texas Rep. Biol. Med.*, 8, 583, 1950.
703. JOHNSON, S., HÖGBERG, B.: *Acta Endocrin.*, 13, 325, 1953.
704. JONES, C. M., EATON, F. B.: *New Engl. J. Med.*, 213, 907, 1935.
705. JONES, G. M.: *Arch. Int. Med.*, 74, 81, 1944.
706. JORGENSEN, C. B., LARSEN, L. O.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 103, 685, 1960.
707. JORGENSEN, C. B., NIELSEN, L.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 98, 393, 1958.
708. JORGENSEN, C. B., ROSENKILDE, P., VINGSTRAND, K. G.: *B. Hanström, Zoological papers in honour of his 65th birthday etc. Zool. Inst. Publ.*, 184, 1956.
709. JOSEPH, M. C., LEVIN, S. E.: *Brit. Med. J.*, 1, 1328, 1956.
710. JOSEPH, S., SCHWEIZER, M., ULMER, N. Z., GAUNT, R.: *Endocrinology*, 35, 338, 1944.
711. JOSEPHSON, B.: *Clin. Chem.*, 3, 663, 1957.
712. JOY, R. J. T., BEISEL, W. R.: *Amer. J. Med. Sci.*, 239, 601, 1960.
713. JULESZ, M., HOLLÓ, I.: *Diagnostik der neuroendokrinen Krankheiten und ihre pathophysiologischen Grundlagen. Akadémiai Kiadó. Budapest*, 1961.
714. KAGAWA, C. M.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 99, 705, 1958.
715. KAGAWA, C. M.: *Endocrinology*, 67, 125, 1960.
716. KAGAWA, C. M., CELLA, J. A., van ARMAN, C. G.: *Science*, 126, 1015, 1957.
717. KAGAWA, C. M., JACOBS, R. S., Jr.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 102, 521, 1959.
718. KAGAWA, C. M., STURTEVANT, F. M., van ARMAN, C. G.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 126, 123, 1959.
719. KAHLER, O.: *Zschr. Heilk.*, 7, 105, 1886.
720. KAR, A. B., ROY, S. K., KARKUN, J. N.: *Acta Histochem.*, 1, 175, 1955.
721. KASSENAR, A., KOUWENHOVEN, A., QUERIDO, A.: *Acta Endocrin.*, 39, 223, 1962.
722. KATSCH, S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 698, 1958.
723. KEELER, R.: *Amer. J. Physiol.*, 197, 847, 1959.
724. KELEMEN, E.: *Permeability in acute experimental inflammatory oedema. Akadémiai Kiadó, Budapest*, 1960.
725. KELLER, A. D.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 36, 787, 1937.
726. KELLER, A. D., LAWRENCE, W. E., BLAIR, C. B.: *Arch. Path.*, 40, 289, 1945.
727. KELLER, A. D., NOBLE, W., HAMILTON, J. W.: *Amer. J. Physiol.*, 117, 467, 1936.
728. KENDALL, E. C.: *Vitamine und Hormone*, 6, 277, 1948.
729. KENNEDY, G. C.: *J. Endocrin.*, 20, 365, 1960.
730. KENNEDY, G. C., CRAWFORD, J. D.: *Lancet*, 1, 866, 1959.
731. KENNEDY, G. C., CRAWFORD, J. D.: *Nature*, 184, 1492, 1959.

732. KENNEDY, G. C., CRAWFORD, J. D.: *Endocrin.*, 22, 77, 1961.
733. KENNEDY, G. C., PARKER, R. A.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 45, 77, 1960.
734. KENYON, A. T.: *Biol. Symposia*, 9, 11, 1942.
735. KENYON, A. T., KNOWLTON, K., SANDIFORD, I., KOCH, F. C., LOTWIN, G.: *Endocrinology*, 26, 26, 1940.
736. KENYON, A. T., SANDIFORD, I., BRYAN, A. H., KNOWLTON, K., KOCH, F. C.: *Endocrinology*, 23, 135, 1938.
737. KERPEL-FRONIUS, E.: *Zschr. Kinderheilk.*, 57, 489, 1935.
738. KERPEL-FRONIUS, E.: *Acta Paediat.*, 22, 143, 1937.
739. KERPEL-FRONIUS, E.: *Pathologie und Klinik des Salz- und Wasserhaushaltes. Akadémiai Kiadó. Budapest*, 1959.
740. KERR, D. N., READ, A. E., HASLAM, R. M., SHERLOCK, S.: *Lancet*, 2, 1084, 1958.
741. KESSLER, R. H., HIERHOLZER, K., GURD, R. S., PITTS, R. F.: *Amer. J. Physiol.*, 196, 1346, 1959.
742. KHAZIN, A., REICHLIN, S.: *Endocrinology*, 68, 914, 1961.
743. KISHUO, S., SAIBO, S., NISHI, K., YAMAMOTO, T., TOMIYOVA, K., ABE, C.: *Endocrin. Japan.*, 3, 116, 1956.
744. KITAY, J. I.: *Nature*, 192, 358, 1961.
745. KITAY, J. I., ALTSCHULE, M. D.: *Pineal gland. Haward University Press. Boston*. 1954.
746. KIVALO, A., ARKO, H.: *Ann. Med. exper. Fenn.*, 35, 398, 1957.
747. KLEEMAN, C. R., ADAMS, D. A., MAXWELL, M. H.: *J. Lab. Clin. Med.*, 58, 169, 1961.
748. KLEEMAN, C. R., KOPLOWITZ, J., MAXWELL, M. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 100, 615, 1959.
749. KLEEMAN, C. R., MAXWELL, M. H.: *New Engl. J. Med.*, 260, 268, 1959.
750. KLEEMAN, C. R., MAXWELL, M. H., ROCKNEY, R. E.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 96, 189, 1957.
751. KLEEMAN, C. R., MAXWELL, M. H., ROCKNEY, R. E.: *J. Clin. Invest.*, 37, 1799, 1958.
752. KLEEMAN, C. R., RUBINI, M. E., LAM DIN, E., EPSTEIN, F. H.: *J. Clin. Invest.*, 34, 448, 1955.
753. KLEINSCHMIDT, A.: *Verh. Deutsch. Ges. inn. Med.*, 57, 216, 1951.
754. KLEWE, H., GILLISSEN, G.: *Experientia*, 11, 237, 1955.
755. KLINGMAN, G. I., GOODALL, M.: *J. Pharmacol.*, 121, 313, 1957.
756. KLISIECKI, A., PICKFORD, M., ROTSCCHILD, M., VERNEY, E. B.: *Proc. Roy Soc. B.*, 112, 521, 1933.
757. KNIGGE, K. M.: *Endocrinology*, 68, 101, 1961.
758. KNOBIL, E., GREEP, R. O.: *Endocrinology*, 62, 61, 1958.
759. KNOWLTON, A. I.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 104, 13, 1960.
760. KOBINGER, W., KATIC, U.: *Wien. Klin. Wschr.*, 71, 545, 1959.
761. KOCHAKIAN, C. D.: *Amer. J. Physiol.*, 142, 315, 1944.
762. KOCHAKIAN, C. D., STETTNER, C. E.: *Amer. J. Physiol.*, 155, 255, 1948.
763. KOCZOREK, K. R.: *Der Internist*, 2, 640, 1961.
764. KOLBERG, A.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 11, Suppl. 41, 1959.
765. KORENCHEVSKY, V., DENNISON, M.: *Biochem. J.*, 28, 1486, 1934.
766. KORENCHEVSKY, V., HALL, K., ROSS, M. A.: *Biochem. J.*, 33, 213, 1939.
767. KORENCHEVSKY, V., HALL, K.: *Brit. Med. J.*, 1, 4, 1939.
768. KORENCHEVSKY, V., HALL, K.: *J. Path. Bact.*, 56, 543, 1944.
769. KORENCHEVSKY, V., ROSS, M. A.: *Brit. Med. J.*, 1, 645, 1940.
770. KOTTKE, F. J., CODE, C. F., WOOD, E. H.: *Amer. J. Physiol.*, 136, 229, 1942.
771. KOVÁCH, A., FÖLDI, M., PAPP, M., KOLTAY, E.: *Acta Med. Hung.*, 10, 25, 1956.
772. KOVÁCS, G. S., KOVÁCS, B. M., KOVÁCS, K., PETRI, G.: *Acta Med. Hung.*, 12, 201, 1958.
773. KOVÁCS, K.: *A hypothalamus-hypophysis rendszer szerepe a vízyanyagcserében. Dissertation. Szeged*. 1956.
774. KOVÁCS, K.: *Naturwiss.*, 43, 425, 1956.
775. KOVÁCS, K.: *Endokrinologie*, 34, 278, 1957.
776. KOVÁCS, K.: *Zschr. Inn. Med.*, 13, 303, 1958.
777. KOVÁCS, K.: *J. Endocrin.*, 23, 109, 1961.
778. KOVÁCS, K.: *Zschr. ärztl. Fortbild.*, 55, 853, 1961.
779. KOVÁCS, K., BACHRACH, D.: *Acta Med. Scand.*, 141, 137, 1951.
780. KOVÁCS, K., BACHRACH, D.: *Acta Morphol. Hung.*, 1, 435, 1951.
781. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBVITS, A., HORVÁTH, É., KORPÁSSY, B.: *Acta Morphol. Hung.*, 4, 417, 1954.

782. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KORPÁSSY, B.: Endokrinologie, 31, 17, 1954.
783. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KORPÁSSY, B.: Endokrinologie, 31, 149, 1954.
784. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOBOVITS, A., HORVÁTH, É., KORPÁSSY, B.: Kísér. Orvostud., 6, 305, 1954.
785. KOVÁCS, K., BACHRACH, D., VARRÓ, V., OLÁH, F.: Kísér. Orvostud., 5, 143, 1953.
786. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A.: Acta anat., 36, 169, 1959.
787. KOVÁCS, K., DÁVID, M.: Nicht veröffentlichte Ergebnisse.
788. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Nature, 181, 1417, 1958.
789. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Naturwiss., 45, 422, 1958.
790. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Acta Morphol. Hung., Suppl. 8, 44, 1959.
791. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 236, 382, 1959.
792. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Endokrinologie, 38, 265, 1959.
793. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., HORVÁTH, I. W.: Endokrinologie, 38, 278, 1959.
794. KOVÁCS, K., HORVÁTH, I. W., DÁVID, M. A.: Symp. Biol. Hung., 1, 25, 1960.
795. KOVÁCS, K., DÁVID, M., HORVÁTH, I.: Nicht veröffentlichte Ergebnisse.
796. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., KORPÁSSY, B.: Endokrinologie, 36, 23, 1958.
797. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., LÁSZLÓ, F. A.: Acta Med. Hung., 17, 301, 1961.
798. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., LÁSZLÓ, F. A.: J. Endocrin., 25, 9, 1962.
799. KOVÁCS, K., DÁVID, M. A., WEISZ, P.: Med. Exper., 3, 113, 1960.
800. KOVÁCS, K., HORVÁTH, I., DÁVID, M.: Kísér. Orvostud., 11, 473, 1959.
801. KOVÁCS, K., HORVÁTH, I. W., DÁVID, M. A.: Acta Physiol. Hung., Suppl. 14, 5, 1958.
802. KOVÁCS, K., HORVÁTH, I. W., DÁVID, M. A.: Endokrinologie, 38, 289, 1959.
803. KOVÁCS, K., JAKOBOVITS, A.: Endokrinologie, 30, 303, 1953.
804. KOVÁCS, K., KOVÁCS, B. M., KOVÁCS, G. S., PETRI, G.: Endokrinologie, 34, 32, 1957.
805. KOVÁCS, K., KOVÁCS, G. S., KOVÁCS, B. M., PETRI, G.: Arch. internat. pharmacodyn., 109, 1, 1957.
806. KOVÁCS, K., KOVÁCS, G. S., KOVÁCS, B. M., PETRI, G.: Acta Med. Hung., 11, 337, 1958.
807. KOVÁCS, K., LÁSZLÓ, F. A., DÁVID, M. A.: Endokrinologie, 42, 18, 1962.
808. KOVÁCS, K., LÁSZLÓ, F. A., DÁVID, M. A.: im Druck.
809. KOVÁCS, K., LÁSZLÓ, F., DÁVID, M.: Nicht veröffentlichte Ergebnisse.
810. KOVÁCS, K., MÓNUS, B. Z.: Schweiz. Zschr. allg. Path. Bakt., 19, 278, 1956.
811. KOWALESKI, K.: Acta Endocrin., 27, 257, 1958.
812. KOWLESSAR, O. D., CLARKSON, B., SLEISINGER, M. H.: Clin. Research, 7, 37, 1959.
813. KRAMER, K., THURAU, K., DEETJEN, P.: Pflüger's Arch. ges. Physiol., 270, 251, 1960.
814. KRIEGER, D. T., WAGMAN, I. H.: Acta Endocrin., 38, 88, 1961.
815. KRIEGER, H., BENSON, J. W., RAYBURN, C. J., ABBOTT, W. E., LEVEY, S., HOLDEN, W. D.: Surg. Forum, 6, 391, 1955.
816. KRUSE, C.: Diss. Marburg, 1894.
817. KRUSIUS, F. E., VARTIA, K. O., FORSANDER, O.: Ann. Med. exper. Fenn., 36, 424, 1958.
818. KRÜCK, F., HILD, R.: Klin. Wschr., 38, 962, 1960.
819. KUHLMAN, D., RAGAN, C., FERREBEE, J. W., ATCHLEY, D. W., LOEB, R. F.: Science, 90, 496, 1939.
820. KURNICK, N. B.: Stain Technol., 30, 213, 1955.
821. KUSCHINSKY, G., BUNDSCHUH, H. E.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 192, 683, 1939.
822. KWAAN, H. C., BARTELSTONE, H. J.: Endocrinology, 65, 982, 1959.
823. LABARCA, E., CROXATTO, H.: Acta Physiol. Latinoamer., 9, 123, 1959.
824. LABBY, D. H., HOAGLAND, C. L.: J. Clin. Invest., 26, 343, 1947.
825. LAMBIN, E., KLEEMAN, C. R., RUBINI, M., EPSTEIN, F. H.: J. Clin. Invest., 35, 386, 1956.
826. LANDAU, R. L., BERGENSTAL, D. M., LUGIBIHL, K., DIMICK, D.: J. Clin. Endocrin., 16, 931, 1956.
827. LANDAU, R. L., BERGENSTAL, D. M., LUGIBIHL, K., KASCHT, M. E.: J. Clin. Endocrin., 15, 1194, 1955.
828. LANDAU, R. L., LUGIBIHL, K.: J. Clin. Endocrin., 18, 1237, 1958.
829. LANDAU, R. L., LUGIBIHL, K., BERGENSTAL, D. M., DIMICK, D. F.: J. Lab. Clin. Med., 50, 613, 1957.
830. LANDGREBE, F. W., WARING, H.: Quart. J. exper. Physiol., 31, 31, 1941.
831. LANE, C. E., MARKEE, J. E.: Growth, 5, 61, 1941.
832. LANGSTON, J. B., GUYTON, A. C.: Amer. J. Physiol., 192, 131, 1958.

833. LAQUEUR, G. L., McCANN, S. M., SCHREINER, L. H., ROSEMBERG, E., McK. RIOCH, D., ANDERSON, E.: *Endocrinology*, 57, 44, 1955.
834. LARAGH, J. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 409, 1958.
835. LARAGH, J. H., STOERK, H. C.: *J. Clin. Invest.*, 36, 383, 1957.
836. LASCHE, E. M., DURANT, T. M.: *Amer. J. Med. Sci.*, 233, 80, 1957.
837. LAUBER, J. K.: *Amer. J. Physiol.*, 200, 898, 1961.
838. LAZARUS, S. S., VOLK, B. W.: *Metabolism*, 1, 355, 1952.
839. LÁSZLÓ, F. A., DÁVID, M. A., KOVÁCS, K.: *Endokrinologie*, 43, 233, 1962.
840. LEAF, A.: *Ann. Rev. Physiol.*, 22, 111, 1960.
841. LEAF, A., BARTTER, F. C., SANTOS, R. F., WRONG, O.: *J. Clin. Invest.*, 32, 868, 1953.
842. LEAF, A., RASMUSSEN, H., MAMBY, A. R., MARASCO, J. P.: *J. Clin. Invest.*, 31, 914, 1952.
843. LEAF, A., SANTOS, R. F.: *New. Engl. J. Med.*, 264, 335, 1961.
844. LEATHEM, J. H., DRILL, V. A.: *Endocrinology*, 35, 112, 1944.
845. LEBLOND, C. P., HOFF, H. E.: *Endocrinology*, 35, 229, 1944.
846. LEE, R. E., SELIGMAN, A. W., CLARK, M. A., ROUSSEAU, P. A.: *New. Engl. J. Med.*, 262, 1066, 1960.
847. LEEVY, C. M., WHITE, T. J.: *J. Med. Soc. New Jersey*, 48, 3, 1951.
848. LEITER, L., WESTON, R. E., GROSSMAN, J.: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 29, 833, 1953.
849. LEPLA, W., TIEFENSEE, H.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 86, 2395, 1961.
850. LESCHKE, E.: *Zschr. Klin. Med.*, 87, 201, 1919.
851. LESLIE, S. H., RALLI, E. P.: *Endocrinology*, 41, 1, 1947.
852. LEVEQUE, T. F., SCHARRE, E.: *Endocrinology*, 52, 436, 1953.
853. LEVIN, L., LEATHEM, J. H.: *Amer. J. Physiol.*, 136, 306, 1942.
854. LEVIN, L., LEATHEM, J. H., CRAFTS, R. C.: *Amer. J. Physiol.*, 136, 229, 1942.
855. LEVITT, M. F., BADER, M. E.: *Amer. J. Med.*, 11, 715, 1951.
856. LEVY, M. S., POWER, M. H., KEPLER, E. J.: *J. Clin. Endocrin.*, 6, 607, 1946.
857. LEWIS, A. A. G.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 45, 63, 1952.
858. LEWIS, L. A.: *Endocrinology*, 28, 821, 1941.
859. LI, C. H.: *Amer. Chem. Soc.*, 66, 1795, 1944.
860. LI, C. H., REINHARDT, W. O.: *J. Biol. Chem.*, 167, 487, 1947.
861. LIDDLE, G. W.: *Arch. Int. Med.*, 102, 998, 1958.
862. LIDDLE, G. W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 82, 854, 1959.
863. LIDDLE, G. W., DUNCAN, L. E., Jr., BARTTER, F. C.: *Amer. J. Med.*, 21, 380, 1956.
864. LIEBELT, A. G., LIEBELT, R. A.: *Cancer Res.*, 21, 86, 1951.
865. LIEBERMAN, A. H., LUETSCHER, J. A., Jr.: *Arch. Int. Med.*, 100, 774, 1957.
866. LIEBERMAN, A. H., LUETSCHER, J. A.: *J. Clin. Endocrin.*, 20, 1004, 1960.
867. de LIMA, T., LOCKETT, M. F.: *J. Physiol.*, 157, 454, 1961.
868. LINDEMAN, R. D., van BUREN, H. C., RAISZ, L. G.: *J. Clin. Invest.*, 40, 152, 1961.
869. LINDSAY, R. H., BARKER, S. B.: *Endocrinology*, 62, 513, 1958.
870. LINDSAY, R. H., BARKER, S. B.: *Endocrinology*, 65, 679, 1959.
871. LINKE, A.: *Med. Welt*, 18, 968, 1960.
872. LIPSETT, M. B., MacLEAN, J. P., WEST, C. D., LI, M. C., PEARSON, O. H.: *J. Clin. Endocrinol.*, 16, 183, 1956.
873. LIPSETT, M. B., PEARSON, O. H.: *J. Lab. Clin. Med.*, 49, 190, 1957.
874. LISSÁK, K., ENDRŐCZI, E.: *Die neuroendokrine Steuerung der Adaptationstätigkeit. Akadémiai Kiadó. Budapest.* 1960.
875. LIVESAY, W. R., MOYER, J. H.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 109, 123, 1953.
876. LLAURADO, J. G.: *Experientia*, 11, 401, 1955.
877. LLAURADO, J. G.: *Klin. Wschr.*, 34, 669, 1956.
878. LLAURADO, J. G.: *Klin. Wschr.*, 34, 674, 1956.
879. LLAURADO, J. G.: *Metabolism*, 6, 556, 1957.
880. LLAURADO, J. G., PEARSE, V. T.: *Metabolism*, 7, 301, 1958.
881. LLOYD, C. W., LOBOTSKY, J.: *J. Clin. Endocrin.*, 10, 318, 1950.
882. LLOYD, C. W., LOEWY, E., PIEROG, S., BRADWICK, K., SOSTHEIM, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 85, 333, 1954.
883. LLOYD, C. W., PIEROG, S.: *Endocrinology*, 55, 718, 1955.
884. LOCKETT, M. F.: *Ciba Found. Coll. Endocrinol.*, 4, 517, 1952.
885. LOEB, R. F., ATCHLEY, D. W., BENEDICT, E. M., LELAND, J.: *J. exper. Med.*, 57, 775, 1933.
886. LOGAN, R. E., LEIN, A.: *Fed. Proc.*, 10, 85, 1951.
887. LOGEMANN, W., GIRALDI, P. N., PARENTI, M. A.: *Nature*, 182, 1510, 1958.

888. LOMAX, P.: *Lancet*, 1, 904, 1957.
889. LONG, C. N. H.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 7, 75, 1952.
890. LORAIN, J. A.: *Clinical application of hormone assay*. E. and S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London. 1958.
891. LOSTROH, A. J., WOODWARD, P.: *Endocrinology*, 62, 498, 1958.
892. LOTSPEICH, W. D.: *Endocrinology*, 44, 314, 1949.
893. LOTSPEICH, W. D.: *Ann. Rev. Physiol.*, 20, 339, 1958.
894. LOWENSTEIN, B. E., ZWEMER, R. L.: *Endocrinology*, 30, 1035, 1942.
895. LUCIS, O. J., DYRENFURTH, I., VENNING, E. H.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 39, 901, 1961.
896. LUDDEN, J. B., KRUEGER, E., WRIGHT, I. S.: *Endocrinology*, 28, 619, 1941.
897. LUETSCHER, J. A., Jr.: *Arch. Int. Med.*, 102, 314, 1958.
898. LUETSCHER, J. A., Jr., AXELRAD, B. J.: *J. Clin. Endocrin.*, 14, 1086, 1954.
899. LUETSCHER, J. A., Jr., AXELRAD, B. J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 87, 650, 1954.
900. LUETSCHER, J. A., Jr., CURTIS, R. H.: *Ann. Int. Med.*, 43, 658, 1955.
901. LUETSCHER, J. A., Jr., LIEBERMAN, A. H.: *Tr. A. Amer. Phys.*, 70, 158, 1957.
902. LUFT, R., von EULER, U. S.: *J. Clin. Endocrin.*, 16, 1017, 1956.
903. LUFT, R., OLIVECRONA, H., von EULER, U., IKKOS, D., LJUNGGREN, H., NILSSON, L. B., SEKKENES, J., SJÖGREN, B., WASCHESKY, H. J.: *Helvet. Med. Acta*, 22, 338, 1955.
904. LUFT, R., OLIVECRONA, H., IKKOS, D., KORNERUP, T., LJUNGGREN, H.: *Brit. Med. J.*, 2, 752, 1955.
905. LUFT, R., SJÖGREN, B.: *Acta Endocrinol.*, 4, 351, 1950.
906. LUNDBAEK, K., MALMROS, R., RASMUSSEN, P.: *Acta Med. Scand.*, 160, 491, 1958.
907. MACH, R. S., FABRE, J., MULLER, A. F., NEHER, R.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 85, 1229, 1955.
908. MacKAY, E. M., MacKAY, L. L.: *J. Nutrit.*, 4, 33, 1931.
909. MacLEAN, J. P., LIPSETT, M. B., LI, M. C., WEST, C. D., PEARSON, O. H.: *J. Clin. Endocrin.*, 17, 346, 1957.
910. MADDOCK, W. O., CHASE, J. D.: *J. Lab. Clin. Med.*, 41, 677, 1953.
911. MADSEN, P. O.: *Acta Physiol. Scand.*, 31, 28, 1954.
912. MAGID, G. J., FORSHAM, P. H.: *Metabolism*, 7, 589, 1958.
913. MAGNUS, R., SCHÄFER, E. A.: *J. Physiol.*, 27, 9 p, 1901.
914. MAHONEY, W., SHEEHAN, D.: *Amer. J. Physiol.*, 112, 250, 1935.
915. MAHONEY, W., SHEEHAN, D.: *Brain*, 59, 61, 1936.
916. MAJOR, C. L. H., SCHLATMANN, R. J. A. F. M., JANSEN, A. P., PRENEN, H.: *Clin. Chim. Acta*, 5, 591, 1960.
917. MALANDRA, B., CORBETTA, S.: *Zschr. Zellforsch.*, 39, 318, 1953.
918. MALANDRA, B., CORBETTA, S.: *cit. CAVALLERO und Mitarb.* (215).
919. MANN, T., KEILIN, D.: *Aature*, 146, 164, 1940.
920. MAQSOOD, M.: *J. Endocrinol.*, 11, 103, 1954.
921. MAREN, T. H., WADSWORTH, B. C., YALE, E. K., ALONSO, L. G.: *Bull. John Hopk. Hosp.*, 95, 277, 1954.
922. MARENZI, A. D.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 14, 377, 1938.
923. MARGITAI-BECHT, E., GÖMÖRI, G.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 104, 22, 1938.
924. MARKS, L. J., FRIEDMAN, G. R., DUNCAN, F. J.: *J. Lab. Clin. Med.*, 57, 47, 1961.
925. MAROS, T., KOVÁCS, E., MÓDY, J., LÁZÁR, L.: *Ideggyógyászati Szemle*, 12, 294, 1959.
926. MAROS, T., NAGY, F., KERÉKES, M., WAITSUK, P.: *Studii si cercetari de endocrinologie*, 6, 135, 1955.
927. MARSHALL, W. K., LEIBERMAN, D. M.: *Lancet*, 1, 162, 1956.
928. MARSHALL, A. H. E., WHITE, R. G.: *Brit. J. exper. Path.*, 31, 157, 1950.
929. MARSON, F. G. W.: *Lancet*, 2, 847, 1954.
930. MARTIN, J. D., MILLS, I. H.: *Clin. Sci.*, 17, 137, 1958.
931. MARTIN, S. J., HERRLICH, H. C., FAZEKAS, J. F.: *Amer. J. Physiol.*, 127, 51, 1939.
932. MARTINEZ, C., AUST, J. B., GOOD, R. A.: *Transpl. Bull.*, 3, 128, 1956.
933. MARTINEZ, C., BITTNER, J. J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 91, 506, 1956.
934. MARTINEZ, C., SMITH, J. M., AUST, J. B., GOOD, R. A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 97, 736, 1958.
935. MARTINEZ, C., SMITH, J. M., GOOD, R. A.: *Brit. J. exper. Path.*, 39, 574, 1958.
936. MARTINI, G. A., RAUSCH-STROOMANN, J. G.: *Klin. Wschr.*, 37, 385, 1959.
937. MARTINI, L.: *Pathophysiological Diencephalica. Symp. Internat. Milano. 1956*. Springer Verlag. Wien. 1958, 229.

938. MARTINI, L., De POLI, A.: *J. Endocrin.*, 13, 229, 1956.
939. MARTINI, L., De POLI, A., CURRI, S.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 91, 490, 1956.
940. MARTINI, L., De POLI, A., PECILE, A., SAITO, S., TANI, F.: *J. Endocrin.*, 19, 164, 1959.
941. MARTINI, L., MIRA, L., PECILE, A., SAITO, S.: *J. Endocrin.*, 18, 245, 1959.
942. MARTINI, L., MORPURGO, C.: *Nature*, 175, 1127, 1955.
943. MARTINI, L., PECILE, A., SAITO, S., TANI, F.: *Endocrinology*, 66, 501, 1960.
944. MARTINI, L., ROVATI, V.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 28, 1593, 1952.
945. MARTINI, L., ROVATI, V.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 104, 365, 1956.
946. MARTINOVITCH, P. N., BOCQ, Z. M., PAVITCH, D., SIMITCH-SLADITCH, D.: *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 69, 9, 1961.
947. MARTINOVITCH, P. N., PAVIC, D.: *Nature*, 185, 155, 1960.
948. MARTINS, T.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 123, 699, 1936.
949. MARTINS, T.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 123, 702, 1936.
950. MASON, A. S.: *Lancet*, 2, 632, 1955.
951. MAY, R. M.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 120, 867, 1935.
952. MAY, R. M.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 124, 920, 1937.
953. MAY, R. M.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 138, 775, 1944.
954. McCANCE, R. A.: *Lancet*, 1, 704, 1936.
955. McCANCE, R. A.: *Lancet*, 1, 765, 1936.
956. McCANN, S. M.: *Endocrinology*, 60, 664, 1957.
957. McCANN, S. M., BROBECK, J. R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 87, 318, 1954.
958. McCANN, S. M., FRIEDMAN, H.: *Fed. Proc.*, 18, 101, 1959.
959. McCANN, S. M., FRUIT, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 96, 566, 1957.
960. McCANN, S. M., FRUIT, A., FULFORD, B. D.: *Endocrinology*, 63, 29, 1958.
961. McCANN, S. M., SYDNOR, K. L.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 87, 369, 1954.
962. MCCARTHY, J. L., CORLEY, R. C., ZARROW, M. X.: *Amer. J. Physiol.*, 197, 693, 1959.
963. McDERMOTT, W. V., FRY, E. G., BROBECK, J. R., LONG, C. N. H.: *Yale J. Biol. Med.*, 23, 52, 1950.
964. McDERMOTT, W. V., FRY, E. G., BROBECK, J. R., LONG, C. N. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 73, 609, 1950.
965. McDONALD, R. K., WEISE, V. K.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 92, 107, 1956.
966. McDONALD, R. K., WEISE, V. K., PATRICK, R. W.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 93, 348, 1956.
967. McGAVACK, T. H., SACCONI, A., VOGEL, M., HARRIS, R.: *J. Clin. Endocrin.*, 6, 776, 1946.
968. McKERNS, K. W.: *Endocrinology*, 60, 130, 1957.
969. McLESTER, J. S., HOLLEY, H. L.: *Ann. Int. Med.*, 36, 562, 1952.
970. McMAHON, F. G., GORDON, E. S., KENOYER, W. C., KEIL, P.: *Metabolism.*, 9, 511, 1960.
971. MEDAWAR, P. B.: *Brit. J. exper. Path.*, 29, 58, 1948.
972. MEDAWAR, P. B., RUSSELL, P. S.: *Immunology*, 1, 1, 1958.
973. MEINEKE, H. A., CRAFTS, R. C.: *Anat. Rec.*, 124, 47, 1956.
974. MEINEKE, H. A., CRAFTS, R. C.: *Endocrinology*, 59, 444, 1956.
975. MEITES, J.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 97, 742, 1958.
976. MEITES, J., HOPKINS, T. F.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 104, 263, 1960.
977. MEITES, J., NICOLL, C. S., TALWALKER, P. K.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 101, 563, 1959.
978. MELVILLE, E. V., HARE, K.: *Endocrinology*, 36, 332, 1945.
979. MERTENS, H. G.: *Klin. Wschr.*, 33, 1036, 1955.
980. MERTZ, D. P., LUTZ-DETTINGER, U.: *Zschr. Klin. Med.*, 154, 631, 1957.
981. MEULENGRACHT, E., IVERSEN, P., NAKAZAWA, F.: *Arch. Int. Med.*, 42, 425, 1928.
982. MEYER, O. O., STEWART, G. E., THEWLIS, E. W., RUSCH, H. P.: *Folia Hematol.*, 57, 99, 1937.
983. MILLER, E.: *Acta Physiol. Latinoamer.*, 10, 178, 1960.
984. MILLER, H. W., DESSERT, A. M., ROBLIN, R. O.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 4893, 1950.
985. MILLER, J. H., BOGDONOFF, M. D.: *J. Appl. Physiol.*, 6, 509, 1954.
986. MILLER, T. B., RIGGS, D. S.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 132, 329, 1961.
987. MILLS, J. N., THOMAS, S.: *J. Endocrinol.*, 17, 41, 1958.
988. MILLS, J. N., THOMAS, S., WILLIAMSON, K. S.: *J. Physiol.*, 151, 312, 1960.
989. MILLS, J. N., THOMAS, S., WILLIAMSON, K. S.: *J. Physiol.*, 156, 415, 1961.
990. MILLS, J. N., THOMAS, S., WILLIAMSON, K. S.: *J. Endocrinol.*, 23, 357, 1962.
991. MILLS, J. N., THOMAS, S., WILLIAMSON, K. S.: *J. Endocrinol.*, 23, 365, 1962.
992. MIRSKY, I. A., STEIN, M., PAULISCH, G.: *Endocrinology*, 54, 491, 1954.

993. MIRSKY, I. A., PAULISCH, G., STEIN, M.: *Endocrinology*, 54, 691, 1954.
994. MIRSKY, I. A., STEIN, M., PAULISCH, G.: *Endocrinology*, 55, 28, 1954.
995. MODELL, W.: *Amer. J. Med. Sci.*, 231, 564, 1956.
996. MOEHLIG, R. C., JAFFE, L.: *J. Lab. Clin. Med.*, 27, 1009, 1942.
997. MOFFAT, D. B.: *Stain Technol.*, 33, 225, 1958.
998. MOLL, J.: *Zschr. Zellforsch.*, 46, 686, 1957.
999. MOLL, J.: *J. Morphology*, 102, 1, 1958.
1000. MOLLISON, P. L.: *Brit. Med. J.*, 1, 4, 1946.
1001. MOLNÁR, G. D., MATTOX, V. R., MASON, H. L., POWER, M. H.: *J. Clin. Endocrin.*, 19, 1023, 1959.
1002. MONTAGUE, K.: *Nature*, 176, 555, 1955.
1003. MOORE, C. R.: *J. Clin. Endocrin.*, 13, 330, 1953.
1004. MOORE, D. H., LEVIN, L., LEATHAM, J. H.: *J. Biol. Chem.*, 153, 349, 1944.
1005. MOSES, A. M., GABRILOVE, J. L., SOFFER, L. J.: *J. Clin. Endocrin.*, 18, 1413, 1958.
1006. MOTZFELD, K.: *J. exper. Med.*, 25, 153, 1917.
1007. MOYER, J. H., HANDLEY, C. A.: *Circulation*, 5, 91, 1952.
1008. MOYER, J. H., KINROSS-WRIGHT, V., FINNEY, R. M.: *Arch. Int. Med.*, 95, 202, 1955.
1009. MUGLER, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 86, 471, 1954.
1010. MULINOS, M. G., SPINGARN, C. L., LOJIKIN, M. E.: *Amer. J. Physiol.*, 135, 102, 1941.
1011. MULLER, A. F.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 86, 951, 1961.
1012. MULLER, A. F., MACH, E., NAEGELI, H.: *Acta Endocrinol.*, 20, 113, 1955.
1013. MULROW, P. J., GANONG, W. F.: *J. Clin. Invest.*, 40, 579, 1961.
1014. MULROW, P. J., GANONG, W. F.: *Yale J. Biol. Med.*, 33, 386, 1961.
1015. MUNSON, P. L., BRIGGS, F. N.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 11, 83, 1955.
1016. MUNTWYLER, E., GRIFFIN, G. E.: *Amer. J. Physiol.*, 173, 145, 1953.
1017. MUNTWYLER, E., GRIFFIN, G. E., JACOBELLIS, M.: *Amer. J. Physiol.*, 195, 347, 1958.
1018. MUNTWYLER, E., MELLORS, R. C., MAUTZ, F. R., MANGUN, G. H.: *J. Biochem.*, 134, 367, 1940.
1019. MURDAUGH, H. V., Jr.: *J. Lab. Clin. Med.*, 48, 69, 1956.
1020. MURDAUGH, H. V., Jr., ROBINSON, R. R., DOYLE, E. M.: *J. Lab. Clin. Med.*, 53, 569, 1959.
1021. MUSHETT, C. W., PORTER, C. C., SILBER, R. H.: *Fed. Proc.*, 10, 366, 1951.
1022. MUSTAKALLIO, K. K., KUUSISTO, A. N., TELKKA, A.: *Ann. Med. exper. Fenn.*, 32, 297, 1954.
1023. MUSTAKALLIO, K. K., PITKÄNEN, E., NIKKILÖ, E. A.: *Ann. Med. exper. Fenn.*, 38, 186, 1960.
1024. MUSTAKALLIO, K. K., TELKKÄ, A.: *Science*, 118, 320, 1953.
1025. MUSTAKALLIO, K. K., TELKKÄ, A.: *Ann. Med. exper. Fenn.*, 33, Suppl. 13, 1955.
1026. MYERSON, R. M., STOUT, R. E., FORTE, A. L.: *New Engl. J. Med.*, 260, 28, 1959.
1027. MÜHLBOCK, O., BOOT, L. M.: *Endocrin.*, 17, 338, 1956.
1028. NABARRO, J. D. N., MOXHAM, A., WALKER, G.: *Brit. Med. J.*, 2, 1018, 1957.
1029. NAGAREDA, C. S., GAUNT, R.: *Endocrinology*, 48, 560, 1951.
1030. NECHAY, B. R.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 132, 339, 1961.
1031. NELKEN, E., MICHAELSON, I. C., NELKEN, D., GUREVITCH, J.: *Transpl. Bull.*, 5, 9, 1958.
1032. NEWMAN, A. E., REDGATE, E. S., FARRELL, G.: *Endocrinology*, 63, 723, 1958.
1033. NEWMAN, E. V.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 81, 430, 1947.
1034. NICKEL, J. F., LOWRANCE, P. B., LEIFER, E., BRADLEY, S. E.: *J. Clin. Invest.*, 32, 68, 1953.
1035. NIELSEN, O. E.: *Acta pharmacol. toxicol.*, 18, 23, 1961.
1036. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W.: *Nature*, 180, 1434, 1957.
1037. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W.: *Endocrinology*, 62, 522, 1958.
1038. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W.: *Endocrinology*, 63, 916, 1958.
1039. NIKITOVITCH-WINER, M., EVERETT, J. W.: *Endocrinology*, 65, 357, 1959.
1040. de NIORD, R. N., Jr., HAYES, M. A.: *Surg. Gynec. Obst.*, 99, 617, 1954.
1041. NORDIN, B. E. C.: *Clin. Sci.*, 19, 311, 1960.
1042. NOVELLO, F. C., SPRAGUE, J. M.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 2028, 1957.
1043. OBERDISSE, K., TÖNNIS, W.: *Ergebn. Inn. Med.*, 4, 975, 1954.
1044. OFSTAD, J.: *Acta Med. Scand.*, 166, 445, 1960.
1045. OFSTAD, J.: *Acta Med. Scand.*, 167, 37, 1960.
1046. OGDEN, D. A., SCHERR, L., SPRITZ, N., RUBIN, A. L.: *New Engl. J. Med.*, 265, 358, 1961.

1047. OLEESKY, S.: *Lancet*, 1, 769, 1953.
1048. OLEESKY, S., STANBURY, S. W.: *Lancet*, 2, 644, 1951.
1049. OLEWINE, D. A., PERLMUTT, J. H.: *Amer. J. Physiol.*, 192, 592, 1958.
1050. OLIVER, G., SCHÄFER, E. A.: *J. Physiol.*, 18, 277, 1895.
1051. OLIVER, J., MacDOWELL, M., WELT, L. G., HOLLIDAY, M. A., HOLLANDER, W., Jr., WINTERS, R. W., WILLIAMS, T. F., SEGAR, W. E.: *J. exper. Med.*, 106, 563, 1957.
1052. OLSEN, J. M., BANSI, H. W., OLSEN, K. J., FRETWURST, F.: *Acta Endocrinol.*, 37, 85, 1961.
1053. OPPENHEIM, H.: *Nothnagel's Spez. Path. Therap.*, 9, 53, 1896.
1054. OSBORN, C. M., EVERSOLF, W. J.: *Fed. Proc.*, 8, 122, 1949.
1055. PAGE, I. H., SWEET, J. E.: *Amer. J. Physiol.*, 120, 238, 1937.
1056. PAGET, G. E., ECCLESTON, E.: *Stain Technol.*, 35, 119, 1960.
1057. PAPPER, S., LANCESTREMER, R. G.: *J. Chron. Dis.*, 14, 495, 1961.
1058. PAPPER, S., ROSENBAUM, J. D.: *J. Lab. Clin. Med.*, 40, 523, 1952.
1059. PAPPER, S., SAXON, L.: *Arch. Int. Med.*, 103, 750, 1959.
1060. PASCHKIS, K. E., RAKOFF, A. E., CANTAROW, A.: *Clinical Endocrinology*. Paul B. Hoeber Inc. New York. Second Ed. 1958.
1061. PASQUALINO, A., RAGONESE, P.: *Biol. latin.*, 12, 875, 1959.
1062. PATTERSON, W. B., CHUTE, R. N., SOMMERS, S. C.: *Cancer Res.*, 14, 656, 1954.
1063. PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry*. J. and A. Churchill Ltd. Second ed. London. 1961.
1064. PENCHARZ, R. J., HOPPER, J., Jr., RYNEARSON, E. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 34, 14, 1936.
1065. PERMAN, E. S.: *Acta Physiol. Scand.*, 44, 241, 1958.
1066. PERMAN, E. S.: *Acta Physiol. Scand.*, 48, 323, 1960.
1067. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 235, 113, 1959.
1068. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 235, 155, 1959.
1069. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 235, 312, 1959.
1070. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 235, 335, 1959.
1071. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 235, 344, 1959.
1072. PETERS, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 237, 119, 1959.
1073. PETERS, G.: *Nebennieren-Inkretion und Wasser-Elektrolythaushalt*. Georg Thieme. Leipzig, 1960.
1074. PFEIFFER, C. A., EMMEL, V. M., GARDNER, W. U.: *Yale J. Biol. Med.*, 12, 493, 1940.
1075. PHELPS, D., ELLISON, E. T., BURCH, C. J.: *Endocrinology*, 25, 227, 1939.
1076. PICKFORD, M.: *J. Physiol.*, 95, 226, 1939.
1077. PICKFORD, M.: *J. Physiol.*, 106, 264, 1947.
1078. PICKFORD, M., RITCHIE, A. E.: *J. Physiol.*, 104, 105, 1945.
1079. PICKFORD, M., WATT, J. A.: *J. Endocrinol.*, 6, 398, 1950.
1080. PICKFORD, M., WATT, J. A.: *J. Physiol.*, 114, 333, 1951.
1081. PICKFORD, M., WATT, J. A.: *Quart. J. exper. Physiol.*, 36, 205, 1951.
1082. PIPER, J., JORGENSEN, G. F.: *Acta Med. Scand.*, 162, 237, 1958.
1083. PITTMAN, C. S., LINDSAY, R. H., BARKER, S. B.: *Endocrinology*, 69, 761, 1961.
1084. PITTS, R. F.: *J. Clin. Invest.*, 29, 372, 1950.
1085. PITTS, R. F., DUGGAN, J. J.: *J. Clin. Invest.*, 29, 372, 1950.
1086. PITTS, R. F., KRÜCK, F., LOZANO, R., TAYLOR, D. W., HEIDENREICH, O. P. A., KESSLER, R. H.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 123, 89, 1958.
1087. PITTS, R. F., SARTORIUS, O. W.: *Pharmacol. Rev.*, 2, 161, 1950.
1088. PITTS, R. F., SARTORIUS, O. W.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 98, 161, 1950.
1089. PLANCHEREL, P.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 89, 292, 1959.
1090. PLATT, R., SEARS, H. T. N.: *Lancet*, 1, 401, 1956.
1091. POLISHUK, W. Z., KULCSAR, S.: *J. Clin. Endocrin.*, 16, 292, 1956.
1092. POLL, M., SEITCHIK, M. W., CANTER, J. W., SEGAL, R. L., BARONOFKY, I. D.: *Surgery*, 49, 636, 1961.
1093. PORTER, J. C., RUMSFIELD, H. W., Jr.: *Endocrinology*, 58, 359, 1956.
1094. PORTER, J. C., RUMSFIELD, H. W., Jr.: *Endocrinology*, 64, 948, 1959.
1095. POUTSIAKA, J. W., NASVESCHUK, M., MILLSTEIN, L. G.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 102, 506, 1959.
1096. PREEDY, J. R. K., AITKEN, E. H.: *J. Clin. Invest.*, 35, 423, 1956.
1097. PREZIOSI, P., BIANCHI, A., LOSCALZO, B., De SCHAEPPDRYVER, A. F.: *Arch. internat. pharmacodyn.*, 118, 467, 1959.
1098. PRINO, G.: *Arzneimittelforsch.*, 9, 591, 1959.

1099. PRUNTY, F. T. G., McSWINEY, R. R.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 10, Suppl. 31, 62, 1957.
1100. PURVES, H. D., GRIESBACH, W. E.: *Endocrinology*, 49, 244, 1951.
1101. PURVES, H. D., GRIESBACH, W. E.: *Endocrinology*, 49, 427, 1951.
1102. PURVES, H. D., GRIESBACH, W. E.: *Endocrinology*, 49, 652, 1951.
1103. PURVES, H. D., GRIESBACH, W. E.: *Endocrinology*, 55, 785, 1954.
1104. QUILLIGAN, E. J., ROTSCCHILD, I.: *Endocrinology*, 67, 48, 1960.
1105. RABINOWITZ, P., FRIEDMAN, I. S.: *J. Clin. Endocrin.*, 21, 1489, 1961.
1106. RADCLIFFE, C. E.: *Endocrinology*, 32, 415, 1943.
1107. RADÓ, J., BLUMENFELD, G.: *Orv. Hetil.*, 98, 408, 1957.
1108. RADÓ, J., BLUMENFELD, G.: *Acta Med. Scand.*, 160, 15, 1958.
1109. RADÓ, J. P., BLUMENFELD, G., HAMMER, S.: *Amer. J. Med. Sci.*, 238, 542, 1959.
1110. RAGAN, C., FERREBEE, J. W., FISH, G. W.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 42, 712, 1939.
1111. RAGAN, C., FERREBEE, J. W., PHYFE, P., ATCHLEY, D. W., LOEB, R. F.: *Amer. J. Physiol.*, 131, 73, 1940.
1112. RAIHA, N.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 103, 387, 1960.
1113. RAISZ, L. G., McNEELY, W. F., SAXON, L., ROSENBAUM, J. D.: *J. Clin. Invest.*, 36, 767, 1957.
1114. RALLI, E. P., LESLIE, S. H., STUECK, G. H., Jr., LAKEN, B.: *Amer. J. Med.*, 11, 156, 1951.
1115. RASMUSSEN, A. T.: *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.*, 20, 245, 1940.
1116. RAUSCHKOLB, E. W., FARRELL, G. L.: *Endocrinology*, 59, 526, 1956.
1117. RAUSCHKOLB, E. W., FARRELL, G. L., KOLETSKY, S.: *Amer. J. Physiol.*, 184, 55, 1956.
1118. RAY, C. T.: *Arch. Int. Med.*, 102, 1016, 1958.
1119. RECENT, L., HUME, D. M., FORSHAM, P. H., THORN, G. W.: *J. Clin. Endocrin.*, 10, 187, 1950.
1120. REDEKER, A. G., KUZMA, O., REYNOLDS, T. B.: *Clin. Res.*, 7, 71, 1959.
1121. van REES, G. P., WOLTHUIS, O. L.: *Acta Endocrin.*, 39, 103, 1962.
1122. REICHLIN, S.: *Endocrinology*, 60, 567, 1957.
1123. REICHLIN, S.: *Endocrinology*, 66, 327, 1960.
1124. REID, E.: *J. Endocrin.* 13, 319, 1956.
1125. REISS, P., EPSTEIN, H., GOTHE, I.: *Zschr. ges. exper. Med.*, 101, 69, 1937.
1126. RELMAN, A. S., SCHWARTZ, W. B.: *J. Clin. Invest.*, 34, 959, 1955.
1127. RELMAN, A. S., SCHWARTZ, W. B.: *New Engl. J. Med.*, 255, 195, 1956.
1128. RELMAN, A. S., SCHWARTZ, W. B.: *Amer. J. Med.*, 24, 764, 1958.
1129. REMINGTON, J. W., REMINGTON, R. E., CADDELL, H. M.: *Amer. J. Physiol.*, 170, 564, 1952.
1130. RENNELS, E. G., RUSKIN, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 85, 309, 1954.
1131. RENSCHLER, H. E.: *Münch. Med. Wschr.*, 102, 1159, 1960.
1132. RENZI, A. A., RENZI, M., CHART, J. J., GAUNT, R.: *J. Clin. Endocrin.*, 15, 853, 1955.
1133. RENZI, A. A., RENZI, M., CHART, J. J., GAUNT, R.: *Acta Endocrinol.*, 21, 47, 1956.
1134. de lo REYES, M. P., GOMEZ, R., BRADFORD, J.: *Lancet*, 1, 650, 1960.
1135. RIBBERT, H.: *Virch. Arch.*, 88, 11, 1882.
1136. RICHARDS, J. B., INGBAR, S. H.: *Endocrinology*, 65, 198, 1959.
1137. RICHÉT, G.: *Rev. franc. étud. clin. et biol.*, 2, 22, 1957.
1138. RICHTER, C. P.: *Brain*, 53, 76, 1930.
1139. RICHTER, C. P.: *Amer. J. Physiol.*, 110, 439, 1934.
1140. RICHTER, C. P.: *Amer. J. Physiol.*, 112, 481, 1935.
1141. RICHTER, C. P., ECKERT, J. F.: *Amer. J. Physiol.*, 113, 578, 1935.
1142. RICHTERICH, R.: *Klin. Wschr.*, 37, 355, 1959.
1143. RICHTERICH, R.: *Chemotherapie*, 1, 19, 1960.
1144. RICHTERICH, R., SPRING, P., THÖNEN, H.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 89, 353, 1959.
1145. RIDDLE, O., SMITH, G. C., MORGAN, C. S.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 32, 1614, 1935.
1146. RIEBER, C. W., SILVER, S.: *Ann. Int. Med.*, 37, 379, 1952.
1147. RIEMER, A. D.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 98, 445, 1956.
1148. RIGLER, R.: *Klin. Wschr.*, 14, 1, 1935.
1149. RIGLER, R.: *Klin. Wschr.*, 14, 227, 1935.
1150. RINNE, U. K.: *Acta Endocrin.*, Suppl. 57, 1960.
1151. ROBBINS, C. L.: *J. Clin. Invest.*, 16, 682, 1937.
1152. ROBERTS, K. E., PITTS, R. F.: *Endocrinology*, 50, 51, 1952.
1153. ROBERTSON, J. A., GRAY, C. H.: *Lancet*, 2, 12, 1953.
1154. ROBERTSON, M. E., STIEFEL, M., LAIDLAW, J. C.: *J. Clin. Endocrin.*, 19, 1381, 1959.

1155. ROBINSON, B.: M. J. Australia, 2, 239, 1957.
1156. ROBINSON, F. J., POWER, M. H., KEPLER, E. J.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 16, 577, 1941.
1157. ROBSON, J. S., DUDLEY, H. A. F., HORN, D. B., STEWART, C. P.: Lancet, 2, 325, 1955.
1158. ROBSON, J. S., DUDLEY, H. A. F., HORN, D. B., STEWART, C. P.: Clin. Chim. Acta, 1, 533, 1956.
1159. ROBSON, J. S., LAMBIE, A. T.: Amer. J. Med., 26, 769, 1959.
1160. RODECK, H.: Ärztl. Wschr., 12, 433, 1957.
1161. RODECK, H.: Wien. Klin. Wschr., 71, 856, 1959.
1162. RODECK, H., TRAPITZSCH, L.: Med. Welt, 17, 908, 1961.
1163. ROE, J. H., KUETHER, C. A.: J. Biol. Chem., 147, 399, 1943.
1164. ROE, J. H., RICE, E. W.: J. Biol. Chem., 173, 507, 1948.
1165. ROEMMELT, J. C., SARTORIUS, O. W., PITTS, R. F.: Amer. J. Physiol., 159, 124, 1949.
1166. ROLF, D., SURTCHIN, A., WHITE, H. L.: Amer. J. Physiol., 169, 576, 1956.
1167. ROLLASON, H. C.: Anat. Rec., 104, 263, 1949.
1168. ROSENBERG, E., ENGEL, I.: Endocrinology, 69, 496, 1961.
1169. ROSENBAUM, J. D., NELSON, W. P., STRAUSS, M. B., DAVIS, R. K., ROSSMEISL, E. C.: J. Clin. Invest., 32, 394, 1953.
1170. ROSENBAUM, J. D., PAPPER, S., COHEN, H. W., McLEAN, R.: J. Clin. Invest., 36, 1202, 1957.
1171. ROSENFELD, G., BASCOM, W. D.: Endocrinology, 59, 497, 1956.
1172. ROSENFELD, G., BASCOM, W. D.: J. Biol. Chem., 222, 565, 1956.
1173. ROSENFELD, S., SELLERS, A. L., MARMORSTON, J., ELIASCH, H.: Amer. J. Physiol., 179, 177, 1954.
1174. ROSNAGLE, R. S., FARRELL, G. L.: Amer. J. Physiol., 187, 7, 1956.
1175. ROSS, E. J., BETHUNE, J. E.: Lancet, 1, 127, 1959.
1176. ROSS, E. J., CRABBÉ, J., RENOLD, A. E., EMERSON, K., THORN, G. W.: Amer. J. Med., 25, 278, 1958.
1177. ROSS, E. J., REDDY, W. J., RIVERA, A., THORN, G. W.: J. Clin. Endocrin., 19, 289, 1959.
1178. ROTHBALLER, A. B.: Anat. Rec., 115, 21, 1953.
1179. ROTHBALLER, A. B.: Acta Neuroveget., 13, 179, 1956.
1180. ROTSCCHILD, I.: Endocrinology, 67, 9, 1960.
1181. ROTSCCHILD, I.: Endocrinology, 67, 54, 1960.
1182. ROYCE, P. C., SAYERS, G.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 98, 677, 1958.
1183. ROWNTREE, L. G.: J. Amer. med. Ass., 83, 399, 1924.
1184. ROWNTREE, L. G., SNELL, A. M.: A clinical study of Addison's disease. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 1931.
1185. RUBINI, M. E., KLEEMAN, C. R., LAM DIN, E.: J. Clin. Invest., 34, 439, 1955.
1186. RUMSFIELD, H. W., Jr., PORTER, J. C.: Arch. Biochem. Biophys., 82, 473, 1959.
1187. RUMSFIELD, H. W., Jr., PORTER, J. C.: Endocrinology, 64, 942, 1959.
1188. RUSKIN, A.: Arch. Int. Med., 95, 24, 1955.
1189. RUSSELL, D. S.: Lancet, 1, 466, 1956.
1190. RUSSO, F.: Ginecologia, 8, 82, 1942.
1191. RUSSO, H. F., BAER, J. E., NOLL, R. M., BEYER, K. H.: Fed. Proc., 16, 333, 1957.
1192. SAFFRAN, M., SCHALLY, A. V.: Canad. J. Biochem. Physiol., 33, 408, 1955.
1193. SAFFRAN, M., SCHALLY, A. V., BENFEY, B. G.: Endocrinology, 57, 439, 1955.
1194. SANDBERG, A. A., SLAUNWHITE, W. R., Jr.: J. Clin. Invest., 38, 1290, 1959.
1195. SANDERS, A. E., RENNELS, E. G.: Z. Zellforsch., 49, 263, 1959.
1196. SANTISTEBAN, G. A., SWINYARD, C. A.: Endocrinology, 59, 391, 1956.
1197. SARTORIUS, O. W., BURLINGTON, H.: Amer. J. Physiol., 185, 407, 1956.
1198. SATO, G.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 131, 45, 1928.
1199. SAXL, P., HEILIG, R.: Wien. Klin. Wschr., 33, 943, 1920.
1200. SAYERS, G., SAYERS, M. A., LIANG, T. Y., LONG, C. N. H.: Endocrinology, 38, 1, 1946.
1201. SAYERS, G., REDGATE, E. S., ROYCE, P. C.: Ann. Rev. Physiol., 20, 243, 1958.
1202. SAYERS, M. A., SAYERS, G., WOODBURY, L. A.: Endocrinology, 42, 379, 1948.
1203. SAWYER, W. H.: Amer. J. Physiol., 169, 583, 1952.
1204. SCHALES, O., SCHALES, S. S.: J. Biol. Chem. 140, 879, 1941.
1205. SCHALLY, A. V., SAFFRAN, M., ZIMMERMANN, B.: Biochem. J., 70, 97, 1958.
1206. SCHAPIRO, S., MARMORSTON, J., SOBEL, H.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 91, 382, 1956.

1207. SCHARER, E., SCHARER, B.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 10, 183, 1954.
1208. SCHAUMANN, O.: *Experientia*, 5, 360, 1949.
1209. SCHAUMANN, O.: *Arzneimittelforsch.*, 11, 80, 1961.
1210. SCHÄFER, E. A., HERRING, P. T.: *Proc. Roy. Soc. B.*, 77, 571, 1906.
1211. SCHAFER, H. E.: *Münch. Med. Wschr.*, 102, 1554, 1960.
1212. SCHEDL, H. P., BARTTER, F. C.: *J. Clin. Invest.*, 37, 928, 1958.
1213. SCHEMM, F. R., CÁMARA, A. A.: *Circulation*, 11, 702, 1955.
1214. SCHILLER, S., DORFMAN, R. I.: *Endocrinology*, 33, 402, 1934.
1215. SCHLATMANN, R. J. A. F. M., PRENEN, H., JANSEN, A. P., MAJOOR, C. L. H.: *Lancet*, 1, 314, 1960.
1216. SCHREINER, G. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 420, 1958.
1217. SCHROEDER, H. A.: *J. Amer. med. Ass.*, 141, 117, 1949.
1218. SCHÜTTERLE, G., STAIB, I.: *Arzneimittelforsch.*, 8, 59, 1958.
1219. SCHWARTING, G.: *Klin. Wschr.*, 37, 476, 1959.
1220. SCHWARTZ, W. B.: *New Engl. J. Med.*, 240, 173, 1949.
1221. SCHWARTZ, W. B.: *New Engl. J. Med.*, 253, 601, 1955.
1222. SCHWARTZ, W. B., RELMAN, A. S.: *J. Clin. Invest.*, 32, 258, 1953.
1223. SCHWARTZ, W. B., TASSEL, D., BARTTER, F. C.: *New Engl. J. Med.*, 262, 743, 1960.
1224. SCHWEIZER, M., CHARIPPER, H. A., KLEINBERG, W.: *Endocrinology*, 26, 979, 1940.
1225. SCHWEIZER, M., EHRENBURG, A., GAUNT, R.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 52, 349, 1943.
1226. SCHWEIZER, M., GAUNT, R., ZINKEN, N., NELSON, W. O.: *Amer. J. Physiol.*, 132, 141, 1941.
1227. SCOTHORNE, R. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73, 673, 1958.
1228. SCOTHORNE, R. J., MCGREGOR, I. A.: *J. Anat.*, 89, 283, 1955.
1229. SCOW, R. O., GREER, M. A.: *Endocrinology*, 56, 590, 1955.
1230. SCOW, R. O., SIMPSON, M. E., ASLING, C. W., LI, C. H., EVANS, H. M.: *Anat. Rec.*, 104, 445, 1949.
1231. SELKURT, E. E.: *Amer. J. Physiol.*, 145, 376, 1946.
1232. SELKURT, E. E.: *Amer. J. Physiol.*, 145, 699, 1946.
1233. SELKURT, E. E.: *Physiol. Rev.*, 34, 287, 1954.
1234. SELKURT, E. E.: *Ann. Rev. Physiol.*, 21, 117, 1959.
1235. SELKURT, E. E., HALL, P. W., SPENCER, M. P.: *Amer. J. Physiol.*, 159, 369, 1949.
1236. SELKURT, E. E., TALBOT, L. J., HOUCK, C. R.: *Amer. J. Physiol.*, 140, 260, 1943.
1237. SELYE, H.: *Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica. Université de Montreal. Canada.* 1947.
1238. SELYE, H.: *J. Urol.*, 42, 637, 1939.
1239. SELYE, H.: *Canad. Med. Ass. J.*, 42, 173, 1940.
1240. SELYE, H.: *J. Pharm. exper. Therap.*, 68, 454, 1940.
1241. SELYE, H.: *Stress. Acta Publ. Inc., Montreal. Canada.* 1950.
1242. SELYE, H., BASSETT, L.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 45, 272, 1940.
1243. SELYE, H., BASSETT, L.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 44, 502, 1940.
1244. SELYE, H., COLLIP, J. B.: *Endocrinology*, 20, 667, 1936.
1245. SELYE, H., COLLIP, J. B., THOMSON, D. L.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 32, 1377, 1935.
1246. SENFT, G.: *Arch. exper. Path. Pharmacol.*, 232, 256, 1957.
1247. SERRATTO, M., EARLE, D. P.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 102, 701, 1959.
1248. SHALDON, S., McLAREN, J. R., SHERLOCK, S.: *Lancet*, 1, 609, 1960.
1249. SHARKEY, P. C., PERRY, J. H., EHNI, G.: *J. Neurosurg.*, 18, 445, 1961.
1250. SHEEHAN, H. L.: *J. Path. Bact.*, 45, 189, 1937.
1251. SHEEHAN, H. L.: *Irish J. M. Sc.*, 270, 241, 1948.
1252. SHEEHAN, H. L.: *Helvet. Med. Acta*, 22, 324, 1955.
1253. SHEEHAN, H. L.: *Proc. Roy. Soc.*, 54, 43, 1961.
1254. SHEEHAN, H. L., MOORE, H. C.: *Renal cortical necrosis of the kidney and concealed accidental haemorrhage. Blackwell Scientific Publ. Oxford.* 1952.
1255. SHEEHAN, H. L., STANFIELD, J. P.: *Acta Endocrinol.*, 37, 479, 1961.
1256. SHERLOCK, S., READ, A. E., LAIDLAW, J. L., HASLAM, R.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 430, 1958.
1257. SHIBUSAWA, K., SAITO, S., NISHI, K., YAMAMOTO, T., ABE, C., TOMIZAWA, K.: *Endocrin. Japon.*, 3, 138, 1956.
1258. SHIPLEY, R. A.: *Endocrinology*, 36, 118, 1945.
1259. SHIZUME, K., LERNER, A. B.: *J. Clin. Endocrin.*, 14, 1491, 1954.
1260. SHORE, V., SHORE, B.: *Amer. J. Physiol.*, 198, 187, 1960.

1261. SIDEMAN, M., SOBEL, H.: *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 103, 274, 1960.
1262. SIEGENTHALER, W., TRUNIGER, B., BACHTOLD, H., RHOMBERG, F., SIEGENTHALER, G.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 91, 314, 1961.
1263. SILVETTE, H.: *Amer. J. Physiol.*, 108, 535, 1934.
1264. SILVETTE, H., BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.*, 104, 399, 1933.
1265. SILVETTE, H., BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.*, 121, 528, 1938.
1266. SILVETTE, H., BRITTON, S. W.: *Amer. J. Physiol.*, 123, 630, 1938.
1267. SILVETTE, H., BRITTON, S. W.: *Science*, 88, 150, 1938.
1268. SINCLAIR-SMITH, B., KATTUS, A. A., GENEST, J., NEWMAN, E. V.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 84, 369, 1949.
1269. SINGER, B.: *Endocrinology*, 60, 420, 1957.
1270. SINGER, B.: *J. Endocrin.*, 19, 310, 1960.
1271. SINGER, B.: *Endocrinology*, 65, 512, 1959.
1272. SINGER, B., STACK-DUNNE, M. P.: *J. Endocrin.*, 12, 130, 1955.
1273. SIPERSTEIN, E. R., GREER, M. A.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 17, 569, 1956.
1274. SIREK, O. V., BEST, C. H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 80, 594, 1952.
1275. SKILLERN, P. G., CORCORAN, A. C., SCHERBEL, A. L.: *J. Clin. Endocrin.*, 16, 171, 1956.
1276. SLATER, J. D. H., MESTITZ, P., WALKER, G., NABARRO, J. D. N.: *Acta Endocrinol.*, 37, 263, 1961.
1277. SLATER, J. D. H., MOXHAM, A., HURTER, R., NABARRO, J. D. N.: *Lancet*, 2, 931, 1959.
1278. SLESSOR, A.: *J. Clin. Endocrin.*, 11, 700, 1951.
1279. SLOPER, J. C.: *Internat. Rev. Cytol.*, 7, 337, 1958.
1280. SLOPER, J. C., ADAMS, C. W. M.: *J. Path. Bact.*, 72, 587, 1956.
1281. SLUSHER, M. A.: *Endocrinology*, 63, 412, 1958.
1282. SLUSHER, M. A., ROBERTS, S.: *Endocrinology*, 55, 245, 1954.
1283. SMELIK, P. G., DE WIED, D.: *Experientia*, 14, 17, 1958.
1284. SMIRK, H., McQUEEN, E. G., MORRISON, R. B. I.: *Brit. Med. J.*, 1, 515, 1960.
1285. SMITH, H. W.: *The kidney*. Oxford University Press. New York 1951.
1286. SMITH, J. J.: *New York State J. Med.*, 50, 1704, 1950.
1287. SMITH, J. J.: *J. Clin. Endocrinol.*, 11, 792, 1951.
1288. SMITH, P. E.: *Anat. Rec.*, 52, 191, 1932.
1289. SMITH, P. E.: *Endocrinology*, 68, 130, 1961.
1290. SMITH, R. W., McCANN, S. M.: *Fed. Proc.*, 20, 333, 1961.
1291. SMITH, S. G., LASATER, T. E.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 74, 427, 1950.
1292. SOBEL, H., LEVY, R. S., MARMORSTON, J., SCHAPIRO, S., ROSENFELD, S.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 89, 10, 1955.
1293. SODEMAN, W. A., ENGELHARDT, H. T.: *Amer. J. Med. Sci.*, 203, 812, 1942.
1294. SOFFER, L. J., GABRILOVE, J. L.: *Metabolism*, 1, 504, 1952.
1295. SOFFER, L. S.: *Diseases of the endocrine glands*. Lea and Febiger. Philadelphia. Second Ed. 1958.
1296. SOHVAL, A. R., SOFFER, L. J.: *J. Clin. Endocrin.*, 11, 677, 1951.
1297. SOLOMON, J., GREP, R. O.: *Endocrinology*, 65, 158, 1959.
1298. SOLS, A.: *Rev. espanol. fisol.*, 11, 277, 1953.
1299. SOMLYO, A. P., WAYE, J. D.: *J. Mt. Sinai Hosp.*, 27, 5, 1960.
1300. SONNENBLICK, E. H., CANNON, P. J., LARAGH, J. H.: *J. Clin. Invest.*, 40, 903, 1961.
1301. SPAIN, A. W., GEOGHEGAN, F.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 53, 223, 1946.
1302. SPEIRS, R. S., MEYER, R. K.: *Endocrinology*, 45, 403, 1950.
1303. SPEIRS, R. S., MEYER, R. K.: *Endocrinology*, 48, 316, 1951.
1304. SPRAFKA, J. L., HANNON, D. W., BARONOFKY, I. D.: *Surg. Forum*, 5, 143, 1955.
1305. STACHENKO, J., GIROUD, C. J. P.: *Endocrinology*, 64, 743, 1959.
1306. STAUB, A., SPRINGS, V., ELRICK, H.: *Fed. Proc.*, 15, 361, 1956.
1307. STAUB, A., SPRINGS, V., STOLL, F., ELRICK, H.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 94, 57, 1957.
1308. STEELE, R., WALL, J. S., de BODO, R. C., ALTSZULER, N.: *Amer. J. Physiol.*, 187, 15, 1956.
1309. STEPHAN, F., JAHN, H., METZ, B.: *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 248, 1227, 1959.
1310. STEVENSON, J. A. F., WELT, L. G., ORLOFF, J.: *Amer. J. Physiol.*, 161, 35, 1950.
1311. STORTI, E., PEDERZINI, A.: *Minerva Med.*, 43, 981, 1952.
1312. STRAUSS, M. B., ROSENBAUM, J. D., NELSON, W. P. III.: *J. Clin. Invest.*, 29, 1053, 1950.
1313. STRIBLING, S. H., SPURR, C. L.: *J. Lab. Clin. Med.*, 44, 936, 1954.
1314. STUDER, H., WYSS, F., KÖNIG, M. P.: *Schweiz. Med. Wschr.*, 90, 899, 1960.

1415. WESTON, R. E., GROSSMAN, J., BORUN, E. R., HANENSON, I. B.: *Amer. J. Med.*, 25, 558, 1958.
1416. WESTON, R. E., HOROWITZ, H. B., GROSSMAN, J., HANENSON, I. B., LEITER, L.: *J. Clin. Endocrin.*, 16, 322, 1956.
1417. WEYMOUTH, R. J.: *Anat. Rec.*, 127, 509, 1957.
1418. WHITE, A. G., RUBIN, G., LEITER, L.: *J. Clin. Invest.*, 32, 931, 1953.
1419. WHITE, H. L.: *Amer. J. Physiol.*, 119, 5, 1937.
1420. WHITE, H. L., HEINBECKER, P.: *Amer. J. Physiol.*, 123, 566, 1938.
1421. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROBINSON, E. C.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 38, 439, 1938.
1422. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 46, 44, 1941.
1423. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 136, 584, 1942.
1424. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 149, 404, 1947.
1425. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 151, 239, 1947.
1426. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 157, 47, 1949.
1427. WHITE, H. L., HEINBECKER, P., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 165, 442, 1951.
1428. WHITE, H. L., ROLF, D.: *Amer. J. Physiol.*, 180, 287, 1955.
1429. WHITNEY, J., SMITH, S. III., MARMORSTON, J., GOODMAN, H., SELLERS, A.: *Amer. J. Physiol.*, 176, 419, 1954.
1430. WHITTAKER, S. R. F., WHITEHEAD, T. P.: *Brit. Med. J.*, 2, 265, 1954.
1431. de WIED, D.: *Endocrinology*, 68, 956, 1961.
1432. de WIED, D., BOUMAN, P. R., SMELIK, P. G.: *Endocrinology*, 62, 605, 1958.
1433. WIGGINS, W. S., MANRY, C. H., LYONS, R. H., PITTS, R. F.: *Circulation*, 3, 275, 1951.
1434. WILHELMJ, C. M., GUNDERSON, D. E., SHUPUT, D., MCCARTHY, H. H.: *J. Lab. Clin. Med.*, 45, 516, 1955.
1435. WILKINS, R. W., HOLLANDER, W., CHOBANIAN, A. V.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 71, 465, 1958.
1436. WILLIAMS, G. E. G.: *Brit. J. exper. Path.*, 42, 386, 1961.
1437. WILLIS, T.: *De diuresinina. Opus Omnia. Amsterdam.* 1682.
1438. WINKLER, G., BLOBEL, R., TONUTTI, E.: *Acta Neuroveget.*, 20, 230, 1959.
1439. WINTER, C. A., INGRAM, W. R.: *Amer. J. Physiol.*, 139, 710, 1943.
1440. WINTER, C. A., INGRAM, W. R., EATON, R. C.: *Amer. J. Physiol.*, 139, 700, 1943.
1441. WINTER, C. A., INGRAM, W. R., GROSS, E. G., SATTTLER, D. G.: *Endocrinology*, 28, 535, 1941.
1442. WINTER, C. A., SATTTLER, D. G., INGRAM, W. R.: *Amer. J. Physiol.*, 131, 363, 1940.
1443. WINTERNITZ, M. C., WATERS, L. L.: *Yale J. Biol. Med.*, 12, 705, 1940.
1444. WIRZ, H.: *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1, 35, 1943.
1445. WIRZ, H.: *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta*, 3, 389, 1945.
1446. WIRZ, H.: *Ann. Rev. Physiol.*, 23, 577, 1961.
1447. WISE, B. L.: *J. Neurosurg.*, 13, 107, 1956.
1448. WISE, B. L.: *J. Neurosurg.*, 13, 223, 1956.
1449. WOLFE, J. M., KIRTZ, M. M., LOEB, L.: *Amer. J. Cancer*, 38, 239, 1940.
1450. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R., JESCH, W., BUCHBORN, E.: *Klin. Wschr.*, 34, 366, 1956.
1451. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R., BUCHBORN, E.: *Lancet*, 2, 63, 1957.
1452. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 83, 201, 1958.
1453. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 83, 250, 1958.
1454. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R., BUCHBORN, E., KÖHLER, M.: *Klin. Wschr.*, 34, 1105, 1956.
1455. WOLFF, H. P., KOCZOREK, K. R., BUCHBORN, E., RIEKER, G.: *J. Chron. Dis.*, 9, 554, 1959.
1456. WOLLAEGER, E. E., SCRIBUER, B. H.: *Gastroenterology*, 19, 224, 1951.
1457. WOLLHEIM, E.: *Dtsch. Med. Wschr.*, 76, 789, 1951.
1458. WOODBURY, D. M.: *Pharmacol. Rev.*, 10, 275, 1958.
1459. WOODBURY, D. M., KOCH, A.: *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 94, 720, 1957.
1460. WOODRUFF, M. F. A.: *Transpl. Bull.*, 1, 121, 1954.
1461. WOODRUFF, M. F. A., SIMPSON, L. O.: *Brit. J. exper. Path.*, 36, 494, 1955.
1462. WOODRUFF, M. F. A.: *The transplantation of tissues and organs. Charles C. Thomas Publ. Springfield, Ill. U. S. A.* 1960.
1463. WRIGHT, S.: *Applied Physiology. Oxford University Press. London.* 1953.
1464. WYMAN, L. C., SUDEN, C. T.: *Amer. J. Physiol.*, 94, 579, 1930.
1465. WYMAN, L. C., SUDEN, C. T.: *Amer. J. Physiol.*, 119, 115, 1937.

1466. WYNGAARDEN, J. B., SEGAL, S., FOLEY, J. B.: J. Clin. Invest., 36, 1395, 1957.
1467. WYNN, V.: Metabolism, 5, 490, 1956.
1468. WYNN, V., GARROD, O.: Brit. Med. J., 1, 505, 1955.
1469. ZAK, G. A., BRUN, C., SMITH, H. W.: J. Clin. Invest., 33, 1054, 1954.
1470. ZANCHI, M.: Fol. Endocrin., 8, 15, 191, 1955.
1471. ZARROW, M. X., HORGER, L. M., MCCARTHY, J. L.: Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 94, 348, 1957.
1472. ZARROW, M. X., MONEY, W.: Endocrinology, 44, 345, 1949.
1473. ZIERLER, K. L., LILIENTHAL, J. L.: Amer. J. Med., 4, 186, 1948.
1474. ZUCKERMAN, S.: Lancet, 1, 739, 1954.
1475. ZUCKERMAN, S.: Lancet, 1, 789, 1954.
1476. ZUCKERMAN, S.: Ciba Found. Coll. Endocrin., 8, 551, 1955.
1477. van ZYL, A., ENGELBRECHT, F. M.: J. Endocrin., 19, 108, 1959.



XB 71882

STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

- Tomus 1. Fasciculus 1. Antal Jakobovits: Die Geschlechtshormone bildenen Eierstockgeschwülste — Szeged, 1961.
Fasciculus 2. I. L. Kahan: Studies on urobilinoids — Szeged, 1961.
Tomus 2. V. Varró: Gastric acid deficiency. Pathophysiology and clinical experience — Szeged, 1962.
Tomus 3. K. Kovács: Die Rolle des Hypothalamus-Adenohypophysen-Systems in Wasserhaushalt — Szeged, 1963.

Felelős kiadó

A Szegedi Orvostudományi Egyetem rektora

Sajtó alá rendezte

Pálffy Gyula

A védőborítékot tervezte.

Lehel István dr.

A kézirat nyomdába érkezett 1963 május hó
Megjelent 1963 októberben, 21 A/5 ív terjedelemben
az MSZ 5601-59 és az MSZ 5602-55 szabvány szerint
Szegedi Nyomda V. 63-1493